



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-027709- -00000-0000

Fecha: 2014-02-10 16:40:44

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 38

39

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN MEDICAMENTO QUE
CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCION TOXICOFORA Y N-ACETIL-L-
CISTEINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE CROSS SA Y
EURODRUG LABORATORIES B.V.

DOMICILIO ARZO, SUIZA y
LA HAYA, PAISES BAJOS, respectivamente

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-027709- -00000-0000 Fecha: 2014-02-10 16:40:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 39
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/063829	Fecha 2011/08/11
Publicación Internacional No.		WO 2013/020600 A1	Fecha 2013/02/14
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICÓFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/018, A61K 031/196, A61K 031/198, A61P 043/000			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. CROSS SA			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Via F.A. Giorgioli, CH-6864 Arzo, Suiza	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Arzo	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	Suiza
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ASSANDRI		Alessandro	Italiano
2: VAN GULIK		Frederick	Neerlandés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Suiza		Arzo	c/o CROSS SA, Via F.A. Giorgioli, CH-6864 Arzo, Suiza
2. Países Bajos		Haya	c/o EURODRUG LABORATORIES B.V., Laan Copes Van Cattenburch 74, NL-2585 GD, La Haya, Países Bajos
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☒ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 14-0013663 No. 14-0014779	Fecha: 2014/02/06 Fecha: 2014/02/07	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i> <i>PD#23555055</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 26 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 17 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria (Un (1) solicitante) ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales a 10 por \$217.000.



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. EURODRUG LABORATORIES B.V.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. Países Bajos			La Haya	Laan Copes Van Cattenburch 74, NL-2585 GD, La Haya, Países Bajos
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/020600 A1

(43) International Publication Date
14 February 2013 (14.02.2013)

(51) International Patent Classification:

A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/063829

(22) International Filing Date:

11 August 2011 (11.08.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicants (for all designated States except US): **CROSS SA** [CH/CH]; Via F.A. Giorgioli, CH-6864 Arzo (CH). **EURODRUG LABORATORIES B.V.** [NL/NL]; Laan Copes Van Cattenburch 74, NL-2585 GD The Hague (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ASSANDRI, Alessandro** [IT/CH]; c/o Cross SA, Via F.A. Giorgioli, CH-6864 Arzo (CH). **VAN GULIK, Frederick** [NL/NL]; c/o Eurodrug Laboratories B.V., Laan Copes Van Cattenburch 74, NL-2585 GD The Hague (NL).

(74) Agents: **BARTORELLI, Luisa** et al.; c/o Dragotti & Associati S.r.l., Via Marina, 6, I-20121 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A DRUG CONTAINING AT LEAST ONE TOXICOPHORE FUNCTION AND N-ACETYL-L-CYSTEINE

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition containing at least one drug containing at least a toxicophore function, N-acetyl-L-cysteine (NAC), at least one antioxidant agent and at least one pharmaceutically acceptable excipient, and the same for use in the prevention and/or reduction of the occurrence of idiosyncratic adverse drug reactions (IADRs) caused by said drug.

WO 2013/020600 A1

6

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN MEDICAMENTO QUE
CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICÓFORA Y N-ACETIL-L-
CISTEÍNA**

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y la misma para uso en la prevención y/o reducción de la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos (IADRs - *idiosyncratic adverse drug reactions*), causadas por el citado medicamento.

Las reacciones adversas de los medicamentos (ADRs - *adverse drug reactions*) pueden clasificarse como predecibles (reacciones tipo A) o idiosincráticas (reacciones tipo B).

Las reacciones tipo A son dependientes de la dosis y ocurren en un marco cronológico relativamente consistente; todos los individuos son susceptibles. Un ejemplo típico es la hepatotoxicidad inducida por el acetaminofén (Larson AM, Polson J, et al. Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005 Dec; 42(6):1364-72; Amar PJ, Schiff ER. Acetaminophen safety and hepatotoxicity-where do we go from here? *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Jul; 6(4):341-55.).

Una causa de la toxicidad de los medicamentos se relaciona con la formación de especies reactivas generadas por el medicamento mismo. Las especies reactivas pueden unirse con proteínas o enzimas lo cual acarrea apoptosis celular, necrosis, perturbación del sistema inmunitario del hospedero o alergias, o con el ADN, lo cual conlleva mutagenicidad o carcinogenicidad.

El glutatión (GSH) es un antioxidante producido en el cuerpo, el cual se encuentra involucrado en los procesos de detoxificación, puesto que forma aductos solubles en agua y

estables con las especies reactivas originadas por algunos medicamentos, eliminándolas de la circulación.

Los niveles de GSH constituyen entonces un umbral importante que determina la toxicidad de un medicamento capaz de formar especies intermedias reactivas, ya que determina la ocurrencia de las reacciones adversas de los medicamentos predecibles y dependientes de la dosis (ADRs, reacciones tipo A).

El agotamiento del GSH puede originarse de la administración de altas dosis de medicamentos, debido al hecho que el GSH se une a las cantidades elevadas de metabolitos intermedios reactivos liberados por los citados medicamentos.

Se sigue que, la mayoría de las veces, los niveles de GSH son relevantes para una toxicidad aguda.

A diferencia de las reacciones adversas de los medicamentos de tipo A, las reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos (IADRs) ocurren en una minoría de pacientes durante la terapia con medicamentos y no están relacionadas con la acción farmacológica del medicamento o con la dosis del medicamento administrado (Senior JR. What is idiosyncratic hepatotoxicity? What is it not? Hepatology. 2008 Jun; 47(6):1813-5).

La ocurrencia de IADRs no está directamente relacionada con la dosis administrada de un medicamento; sin embargo, es obvio que dosis más altas, al generar mayores cantidades de metabolitos reactivos, aumentan la probabilidad de IADRs. Por supuesto, la respuesta final es el producto de un número de factores: la dosis del medicamento, la cantidad y la reactividad de los metabolitos electrófilos, la condición fisiológica y la reactividad del sistema inmunológico.

Las IADRs son actualmente impredecibles y difíciles de diagnosticar, y ocurren con dosis que normalmente no causan toxicidad. Típicamente exhiben un tiempo de iniciación variable después del comienzo de la terapia con el medicamento y pueden ocurrir también en una fase posterior, alejada de la administración del medicamento (Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nat Rev Drug Discov. 2005 Jun; 4(6):489-99. Review; Waring JF, Anderson MG. Idiosyncratic toxicity:

mechanistic insights gained from analysis of prior compounds. Curr Opin Drug Discov Devel. 2005 Jan; 8(1):59-65. Review; Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future. Chem Res Toxicol. 2008, Jan; 21(1):84-92. Epub 2007 Dec 4. Review; Williams DP, Park BK. Idiosyncratic toxicity: the role of toxicophores and bioactivation. Drug Discov Today. 2003 Nov 15; 8(22):1044-50. Review).

Consecuencias clínicamente evidentes de las IADRs son, por ejemplo, hepatotoxicidad, reacciones cutáneas y discrasias de la sangre (Zhang X. et al. Drug Metab. Pharmacokinet. (2011), 26 (1): 47-59).

A diferencia de las reacciones tipo A, las IADRs son difíciles de entender y de predecir por el uso de paradigmas actuales de pruebas clínicas o durante ensayos clínicos de fase I. Una mejor predicción de una lesión hepática idiosincrática, inducida por un medicamento, requerirá un entendimiento de los modos y mecanismos de las reacciones.

La formación de especies reactivas originadas por algunos medicamentos, en conjunción con una capacidad disminuida para un proceso de detoxificación de GSH se cree que es el paso inicial en muchas IADRs.

Las citadas especies reactivas se originan de medicamentos que contienen los llamados toxicóforos, es decir, funciones activadas metabólicamente (catalizadas enzimáticamente) en una estructura química. Ejemplos de especies reactivas son metabolitos electrófilos intermedios tales como derivados de quinonas, quinona-imina, quinina-metide.

Parece que una vez que un medicamento que contiene un toxicóforo forma metabolitos reactivos, se alcanza el nivel de umbral para inducir IADRs cuando está presente una serie de prerrequisitos concomitantes, tales como:

1. Cantidad y reactividad química de los metabolitos electrófilos suficientemente altas.
2. Unión de los metabolitos reactivos a una cierta proteína con una alta densidad de epítomos para expresar un potencial inmunógeno (respuesta específica de hapteno).
3. Presencia de lesiones tisulares (estrés celular con

agotamiento de glutatión) por virus, bacterias, metabolitos reactivos, que inducen la regulación por aumento de señales co-estimuladoras para la activación de linfocitos T.

4. Falla en regular por disminución el sistema inmunitario.

Se ha demostrado que el daño mitocondrial es un componente importante del mecanismo de la lesión hepática idiosincrática inducida por medicamentos, que puede llevar a la muerte de los hepatocitos. El diagnóstico sistemático (*screening*) de la funcionalidad mitocondrial está por consiguiente bien reconocido en el arte para la evaluación de la seguridad de medicamentos candidatos (Zhang X. et al. *Drug Metab. Pharmacokinet* (2011), 26 (1): 47-59).

En muchos casos, las IADRs disminuyen luego de cesar el tratamiento, presentando en esa forma un obstáculo diagnóstico significativo.

En vista de su imprevisibilidad, las IADRs se contrarrestan hasta ahora únicamente suspendiendo la administración del medicamento o mediante alivio de los síntomas.

La N-acetil-L-cisteína (NAC) es un medicamento farmacéutico usado comúnmente como un agente mucolítico (CAS N° 616-91-1).

La NAC es conocida además por sus propiedades antioxidantes y sus efectos protectores del hígado, puesto que es un precursor de GSH y actúa para aumentar las reservas de glutatión en el cuerpo: junto con el glutatión, se une directamente a los metabolitos tóxicos.

Por consiguiente, la NAC es actualmente conocida, y se usa en la actualidad, para el tratamiento de falla hepática de diferente etiología, particularmente en el caso de toxicidad aguda debida al abuso o sobredosis de medicamentos, que resulta en un marcado agotamiento del glutatión. En consecuencia, la NAC se administra normalmente como un antídoto, después de la toma de un medicamento y se administra oralmente o mediante infusión intravenosa en dosis muy altas. Como un ejemplo, la NAC intravenosa está indicada para el tratamiento de sobredosis de acetaminofén. Cuando se toma en grandes cantidades, se acumula el metabolito de acetaminofén imina benzoquinona tóxico, y las reservas de glutatión en el cuerpo no son suficientes para

inactivarlo. Este metabolito es entonces libre de reaccionar con enzimas hepáticas claves, dañando en consecuencia los hepatocitos. Esto puede acarrear un daño severo del hígado y incluso la muerte por falla hepática fulminante (Fontana, Med Clin N Am 92, (2008), 761-794).

Para el tratamiento de envenenamiento agudo con acetaminofén, la dosis recomendada para NAC es una dosis de carga de 150 mg/kg, seguida por dosis de mantenimiento de 50 mg/kg cada 4 horas (Saito et al, Hepathology 2010, Vol 51, 246-254).

Por consiguiente, es claro que tomando en cuenta el peso normal de un sujeto, las dosis anteriores por kilogramo (mg/kg) representan una posología muy alta.

La N-acetil-L-cisteína (NAC) nunca se ha usado para la prevención de potenciales reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos (IADRs).

Por otra parte, la NAC es conocida por ser inestable cuando se formula para usos farmacéuticos y existe, por consiguiente, la necesidad de una formulación farmacéutica en la cual se formule con una estabilidad mejorada.

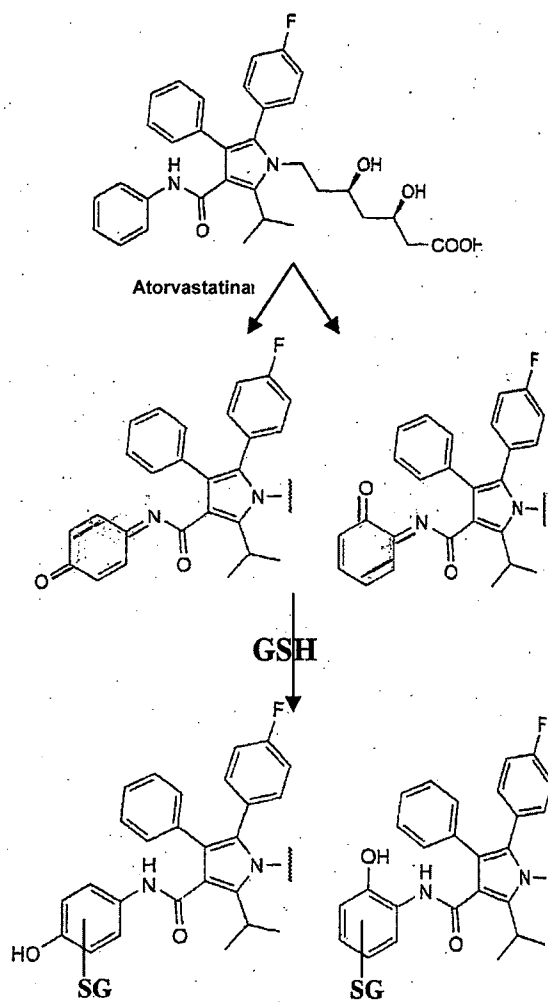
La gran mayoría de la NAC necesita almacenarse en cuartos fríos, la humedad tiene que evitarse (higroscopicidad), mientras que tienen que eliminarse los oxidantes contaminantes.

Los medicamentos que contienen toxicóforos, que dan origen a quinonas reactivas, derivados de quinina-imina, quinina-metide causan, aparte de IADRs del hígado, IADRs cutáneas, tales como sarpullidos maculopapulares, urticaria, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica e incluyen medicamentos usados ampliamente, tales como atorvastatina, ácido diclofenámico o una sal del mismo, nimesulida, trazodona, amiodarona, buspirona, carbamazepina, flutamida, minociclina, fentoína, paroxetina, tacrina, tadalafil, tamoxifeno, trimetoprima, nevirapina, trovafloxacina o una mezcla de los anteriores.

La atorvastatina es un agente reductor de lípidos, capaz de inhibir la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, que cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato. La atorvastatina se comercializa como su sal de calcio. Las rutas

metabólicas de la atorvastatina dan origen a metabolitos orto- y para-hidroxi acetanilido, los cuales pueden oxidarse para formar intermedios de quinona imina electrófilos, que pueden atraparse por GSH (véase esquema 1) (Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, Benet LZ, Christians U. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. Drug Metab Dispos. 2000 Nov; 28(11):1369-78).

Los comprimidos de atorvastatina cálcica disponibles en el mercado para administración oral contienen 10, 20, 40 o 80 mg de principio activo.



Esquema 1

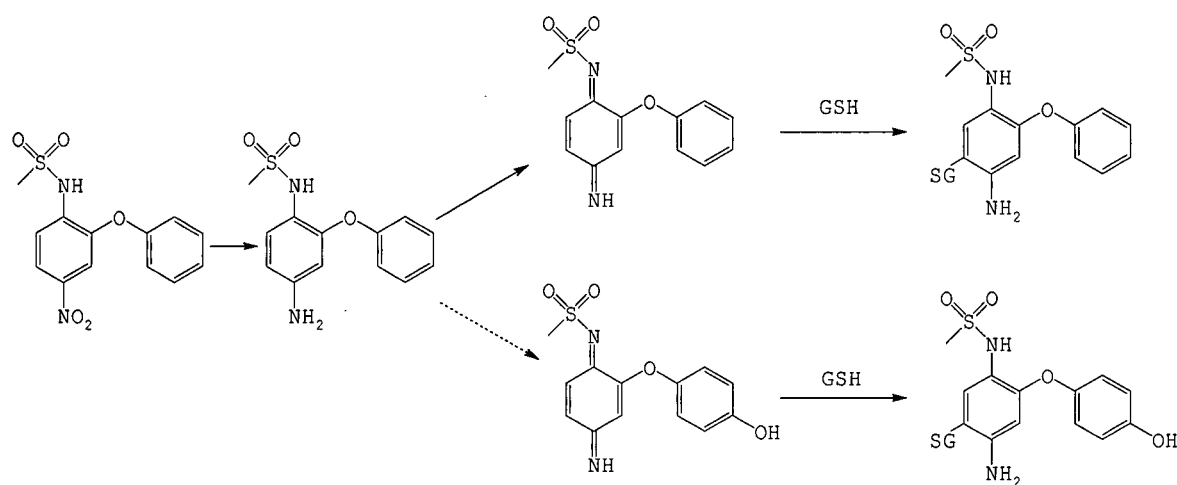
Nimesulida, N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metano sulfonamida, es un medicamento antiinflamatorio no esteroide no selectivo (NSAID -

non-steroidal anti-inflammatory drug). Se usa para tratar dolor agudo, y los síntomas de osteoartritis dolorosa.

Cuando se puso por primera vez en el mercado, la nimesulida se usó para tratar una amplia gama de afecciones dolorosas, pero preocupaciones que surgieron con respecto a la rara pero severa hepatotoxicidad idiosincrática llevaron a restringir su uso a la dosis diaria máxima de 200 mg (Questions and answer on the CHMP recommendation on nimesulide containing medicines London, 21 September 2007. Doc. Ref. EMEA/430988/2007).

Los mecanismos asociados con la toxicidad de la nimesulida continúan siendo desconocidos. La nimesulida se absorbe rápidamente y se bio-transforma normalmente en el hígado en metabolitos, los cuales se eliminan luego en la orina/heces (Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. Clin. Pharmacokinet. 1998; 35: 247-274). Se han detectado dos metabolitos intermedios de di-imino quinona (véase esquema 2) y su reactividad electrofílica, incluso hacia GSH, se ha demostrado alquilando selectivamente seroalbúmina humana (HSA - human serum albumin) en el tiol libre, Cys-34 (Fengping Li et al. In Vitro nimesulide Studies toward Understanding Idiosyncratic Hepatotoxicity: diiminoquinone formation and conjugation; Chem. Res. Toxicol., 22, 72-80, 2009).

La nimesulida está contenida en varias formulaciones orales como: comprimidos de liberación inmediata (25, 50 y 100 mg), envases flexibles (sachets) (100 mg) y jarabes (50 mg/5ml).



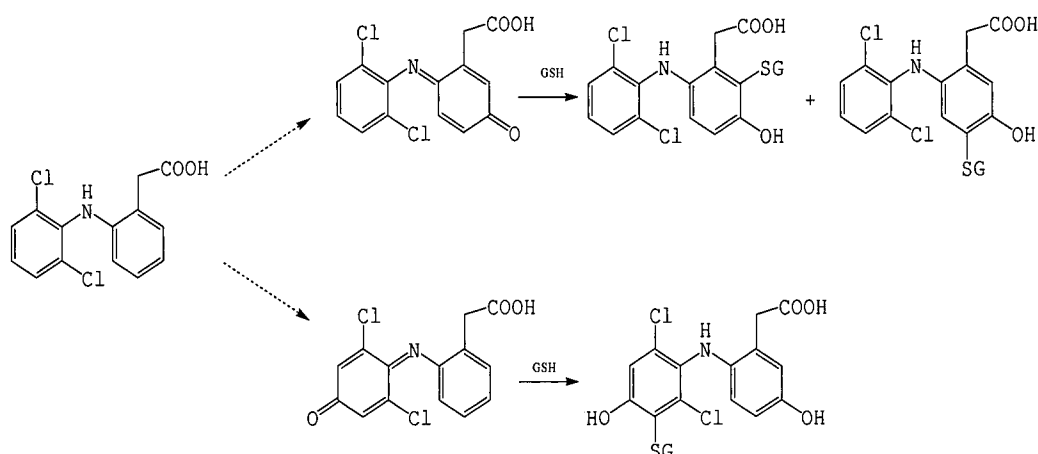
Esquema 2

El ácido diclofenámico, o una sal del mismo, es un NSAID prescrito en todo el mundo, usado en regímenes de tratamiento a corto plazo, crónico y agudo.

Aunque se pensaba que la hepatitis asociada con diclofenamato era rara, existen indicios de que ocurren aumentos de los valores de referencia en las transaminasas séricas en aproximadamente 15% de los pacientes bajo terapia crónica. A pesar de que algunos casos informan que los efectos hepáticos adversos son compatibles con reacciones de hipersensibilidad, la ocurrencia de IADRs en otros pacientes parece ser más consistente con un efecto tóxico directo del medicamento o un metabolito(s) del medicamento.

El mecanismo por el cual el ácido diclofenámico o sus sales ocasiona alteraciones del hígado en ciertos individuos aún no se ha entendido, y tanto la formación de un metabolito tóxico y la unión covalente del medicamento a proteínas hepáticas se han invocado para explicar su toxicidad. Recientemente, se ha informado la formación de *N*,5-dihidroxi-diclofenamato y del derivado de diclofenac-2,5-quinona-imina electrófilo en neutrófilos activados, que podrían relacionarse con la toxicidad del medicamento (véase esquema 3) (Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity., *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Jan; 288(1):65-72).

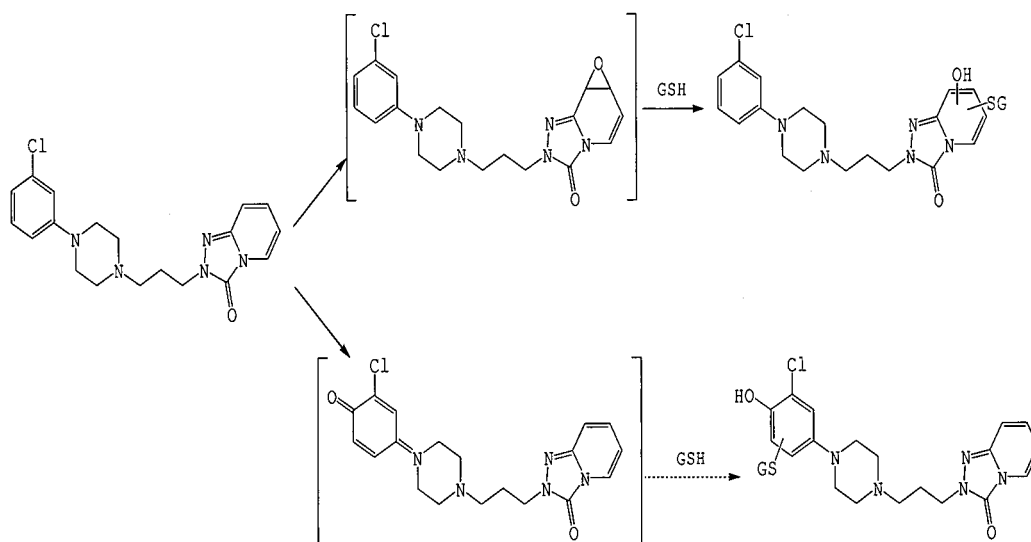
El ácido diclofenámico, como su sal de sodio (Diclofenac Na), potasio, dietilamina o epolamina, está contenido en varias formulaciones orales como comprimidos de liberación inmediata (25, 50 y 75 mg), comprimidos de liberación retardada (100 mg), envases flexibles (25, 50 mg) y jarabes (50 mg/5ml). Se encuentran disponibles igualmente formulaciones inyectables (75 mg/3ml).



Esquema 3

La trazodona es un antidepresivo químicamente no relacionado con agentes antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos u otros conocidos. Existen varios casos de IADRs incluyendo hepatitis crónica y aguda asociada con el uso de trazodona. Aunque la causa de esta toxicidad es desconocida, en la mayoría de los casos especímenes de biopsia de hígado de pacientes muertos revelaron necrosis centrozonal consistente con una etiología tóxica iniciada por metabolitos de imino quinona o epóxido electrófilos (esquema 4) (Kalgutkar AS, Henne KR, Lame ME, Vaz AD, Collin C, Soglia JR, Zhao SX, Hop CE. Metabolic activation of the non tricyclic antidepressant trazodone to electrophile quinone-imine and epoxide intermediates in human liver microsomes and recombinant P4503A4. Chem Biol Interact. 2005 Jun 30; 155(1-2):10-20. Epub 2005 Apr 18).

La trazodona se suministra como HCl de trazodona para administración oral en comprimidos de 50 mg, 100 mg, 150 mg, y 300 mg.



Esquema 4

Sorpresivamente se ha descubierto que la administración simultánea, en una presentación farmacéutica única, de un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora con N-acetil-L-cisteína (NAC), por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable puede prevenir y/o reducir la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos (IADRs), correlacionadas con los citados medicamentos, evitando preventivamente la acumulación de intermedios reactivos tóxicos. Para el propósito de la invención, el término "medicamento" se refiere a un "ingrediente activo" y, por consiguiente, el término "medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora" se refiere a un ingrediente activo que contiene por lo menos una función toxicófora.

El término "función toxicófora" de la invención se refiere entonces a una característica o grupo en una estructura química que se cree que es responsable de las propiedades tóxicas, directamente o mediante una activación metabólica que origina especies reactivas. Ejemplos de especies reactivas son metabolitos electrófilos intermedios tales como quinonas, derivados de quinona-imina, quinina-metide.

La administración de NAC en asociación con un medicamento(s) que contiene(n) por lo menos una función toxicófora representa una mejora significativa y/o una alternativa útil al sistema de detoxificación de GSH, contribuyendo concurrentemente al mismo tiempo a mantener el estado del tiol, en donde el estado del tiol de la invención se refiere al grupo de SH- que contiene moléculas que mantienen el estado red-ox, y proporcionando cisteína como un precursor para la síntesis de GSH. Por consiguiente, la administración de NAC en asociación con medicamentos que contienen por lo menos una función toxicófora puede usarse convenientemente para prevenir y/o reducir la ocurrencia de IADRs en todos los casos en los cuales se agota el sistema de detoxificación de GSH, haciéndose menos efectivo.

La presencia de por lo menos un agente antioxidante permite obtener una estabilidad mejorada de la N-acetil-L-cisteína eliminando oxidantes contaminantes y/o metales pesados eventualmente presentes.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína, por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína, por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable para uso en la prevención y/o reducción de la ocurrencia de IADRs causadas por el citado medicamento, manteniendo al mismo tiempo el perfil terapéutico del medicamento mismo.

La composición farmacéutica de la invención es preferiblemente para uso en la prevención y/o reducción de la ocurrencia de una reacción idiosincrática adversa de un medicamento en pacientes sometidos a tratamiento con por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora.

Otro objeto de la presente invención es un método para prevenir y/o reducir la ocurrencia de reacciones idiosincráticas

adversas de los medicamentos, causadas por un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, el cual comprende la administración simultánea, en una presentación farmacéutica única, de por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína, por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

De acuerdo con la invención, las citadas reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos son preferiblemente enfermedades cutáneas (como, por ejemplo, sarpullidos maculopapulares, urticaria, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), enfermedades del hígado y/o discrasias de la sangre.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica se administra preferiblemente a mamíferos, más preferiblemente humanos, incluyendo adultos y población pediátrica, en donde el término "población pediátrica" se refiere a un sujeto desde el nacimiento hasta los 18 años de edad.

De acuerdo con la invención, la N-acetil-L-cisteína (NAC) está contenida en una cantidad desde 1 a 10 veces mayor con respecto al medicamento, sobre una base molar.

Medicamentos preferidos de la presente invención son aquellos que incluyen en su estructura por lo menos una función toxicófora, capaz de liberar metabolitos intermedios reactivos tales como, por ejemplo, los derivados electrófilos de quinonas, imino-quinonas, quinona-metides.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora se selecciona preferiblemente de atorvastatina, ácido diclofenámico o sales del mismo (sal de sodio, potasio, dietilamina o epolamina), nimesulida, trazodona, amiodarona, buspirona, carbamazepina, flutamida, minociclina, fentoína, paroxetina, tacrina, tadalafil, tamoxifeno, trimetoprima, trovafloxacina y nevirapina. Más preferiblemente, el medicamento es nimesulida o por lo menos una sal de ácido diclofenámico. Mucho más

preferiblemente, el medicamento es nimesulida o sal sódica de ácido diclofenámico (Diclofenac Na).

De acuerdo con modalidades preferidas de la invención, la composición farmacéutica contiene nimesulida, sal sódica de ácido diclofenámico, o ambas.

De acuerdo con la presente invención, el citado por lo menos un antioxidante se selecciona preferiblemente de vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los anteriores.

De acuerdo con la presente invención, el citado por lo menos un antioxidante está presente en una cantidad que varía desde 2 mg a 100 mg en peso, basado en el peso total de la composición, preferiblemente desde 5 mg a 50 mg en peso, más preferiblemente que varía desde 3 a 10 mg en peso para vitamina E, que varía desde 10 a 50 mg en peso para ácido tióctico y/o que varía desde 2 a 5 mg en peso para metabisulfito de sodio, basado en el peso total de la composición. Con el objetivo de mejorar aún más la estabilidad de la NAC se agrega un agente quelante a la composición de la invención, preferiblemente el agente quelante está contenido en una cantidad que varía desde 5 a 20 mg en peso, basado en el peso total de la composición, y más preferiblemente corresponde a edetato de Na.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se formula preferiblemente en una presentación oral, sub-lingual, o parenteral; más preferiblemente la composición farmacéutica de la invención se formula entonces en un comprimido, cápsula, empaque flexible (*sachet*), gragea, perla, gránulo, solución o suspensión; mucho más preferiblemente en un comprimido.

De acuerdo con la invención, el término "comprimido" se refiere a cualquier clase de comprimido, incluyendo un comprimido de una sola capa (comprimido convencional), un comprimido de capas múltiples, un comprimido recubierto, un mini-comprimido o un comprimido en medio de soporte (*matrix tablet*); el comprimido de capas múltiples de la invención puede formularse preferiblemente como un comprimido-en-comprimido (*a tab-in tab*), un comprimido de dos capas o tres capas en vista del efecto técnico y/o la ventaja a alcanzar, y/o del medicamento seleccionado y las capas se aíslan preferiblemente una de otra.

El "comprimido" de acuerdo con la invención puede obtenerse preferiblemente mediante compresión directa y/o mediante granulación en húmedo.

El comprimido "de capas múltiples" de acuerdo con la invención se refiere a un comprimido que comprende por lo menos una capa que contiene:

- N-acetil-L-cisteína,
- por lo menos un antioxidante, y
- opcionalmente por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable;

y por lo menos una segunda capa que contiene:

- por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, y

por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, el término "comprimido-en-comprimido" se refiere a un comprimido en el que se encuentra incluido un comprimido más pequeño, y se pretende obtener una estabilidad mejorada del comprimido final y/o del medicamento(s) usado(s). De acuerdo con la modalidad de comprimido-en-comprimido, la N-acetil-L-cisteína y por lo menos un antioxidante opcionalmente con por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable se encuentran contenidos preferiblemente en el comprimido exterior, mientras que por lo menos uno de los medicamentos listados anteriormente se encuentra preferiblemente contenido en el comprimido interior con por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

De acuerdo con modalidades adicionales, el "comprimido de dos capas" se refiere a un comprimido que contiene dos capas, superpuestas, una que contiene la N-acetil-L-cisteína y por lo menos un antioxidante y opcionalmente por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable, y la otra que contiene por lo menos uno de los medicamentos enumerados anteriormente y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable; preferiblemente, el comprimido de dos capas de la invención se dirige a una composición en la cual las dos capas son para liberación inmediata.

El "comprimido de tres capas" se dirige entonces preferiblemente a una composición que contiene tres capas: una primera capa que contiene N-acetil-L-cisteína y por lo menos un antioxidante y opcionalmente por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable, una segunda capa intermedia, inerte, y una tercera capa que contiene por lo menos uno de los medicamentos enumerados anteriormente y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable; la estructura de tres capas de acuerdo con la invención se destina preferiblemente para incompatibilidad de componentes y/o para combinar diferentes perfiles de liberación.

El término "capa inerte" se refiere a una capa en la cual únicamente se encuentran contenidos excipientes fisiológicamente aceptables.

De acuerdo con la invención, el anterior por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable puede seleccionarse de agentes diluyentes, agentes disgregantes, agentes deslizantes, materiales de relleno, agentes aglutinantes, agentes solubilizantes, agentes lubricantes, agentes de liberación, agentes plastificantes, agentes quelantes/anticoagulantes, agentes de recubrimiento protector, preservantes, agentes aromatizantes y una mezcla de los anteriores.

De acuerdo con la invención, agentes disgregantes pueden seleccionarse preferiblemente de croscaramelosa, crospovidona, celulosa microcristalina, lauril sulfato sódico, glicolato sódico de almidón y una mezcla de los anteriores; agentes deslizantes apropiados pueden seleccionarse preferiblemente de almidón de maíz, talco, trisilicato de magnesio, sílice coloidal anhidro y una mezcla de los anteriores; agentes diluyentes apropiados pueden seleccionarse preferiblemente de povidona K30/gelucine, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, sorbitol, caolín, sacarosa, fosfato de calcio, trealosa, xilitol y almidón de maíz; un agente lubricante apropiado puede seleccionarse preferiblemente de talco, benzoato de sodio, poloxámero y una mezcla de los anteriores; un agente de liberación apropiado puede seleccionarse preferiblemente de estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, estearato de

Ca/Zn, polietilen glicoles (>6000); un agente plastificante apropiado puede seleccionarse preferiblemente de polisorbatos, gliceril monoestearato, trietilcitrato y una mezcla de los anteriores; un agente aromatizante apropiado puede seleccionarse preferiblemente de polvo de naranja, ácido cítrico anhídrido o una mezcla de los anteriores; un agente quelante/anticoagulante apropiado es preferiblemente edetato de sodio; un agente preservante apropiado es alcohol bencílico.

Cualquier otro excipiente fisiológicamente aceptable puede usarse para la composición farmacéutica de la invención.

De acuerdo con la invención, por lo menos un solvente y/o diluyente pueden agregarse además a la composición como, por ejemplo, agua en el caso de composiciones inyectables.

Por consiguiente, la composición de la invención se dirige preferiblemente a la administración oral, sub-lingual, intravenosa, intramuscular o subcutánea.

La composición farmacéutica de la invención puede dirigirse preferiblemente a la liberación inmediata, controlada o retrasada, más preferiblemente para liberación inmediata.

Además, la composición farmacéutica de la invención se administra preferiblemente una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o de acuerdo con el régimen posológico estándar previsto para el (los) medicamento(s) contenido(s) en la composición.

La composición farmacéutica de la invención exhibe la ventaja de prevenir y/o reducir la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas causadas por aquellos medicamentos que contienen por lo menos una función toxicófora, mediante la adición de N-acetil-L-cisteína.

Como se informa en la siguiente sección experimental, esta ventaja de la composición de la invención se demuestra por la funcionalidad mitocondrial mejorada que lleva a una mejora del crecimiento hepático celular (hepatocitos).

En la evaluación de la hepatotoxicidad de los medicamentos que contienen una función toxicófora y que dan origen a quinonaminas reactivas, hepatocitos humanos se expusieron a

concentraciones de diclofenac y/o nimesulida 60 a 240 veces menores que las usadas normalmente con el control acetaminofén. En estos experimentos se demostró que las mitocondrias (análisis MTS) eran la diana principal de la hepatotoxicidad en células vivas (valores LDH no afectados) antes que ocurra agotamiento de ATP y sin evidencia aparente de estrés oxidativo (valores ROS). Sorpresivamente, el efecto tóxico de los dos medicamentos se invirtió en cantidades casi equimolares de N-acetil-L-cisteína. La invención muestra asimismo la ventaja de proporcionar una formulación farmacéutica que contiene N-acetil-L-cisteína con una estabilidad mejorada. De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica se formula como una liberación inmediata en la que el índice de biodisponibilidad de la N-acetil-L-cisteína es más rápido que el del (de los) medicamento(s) contenido(s) en la composición farmacéutica. Esta característica permite que la N-acetil-L-cisteína entre en las células del hígado y las mitocondrias antes que el medicamento maximizando en esa forma el efecto neutralizante deseado. De acuerdo con modalidades adicionales preferidas de la presente invención, la composición comprende por lo menos una de las siguientes combinaciones:

Tabla 1:

MEDICAMENTO	Combinaciones	MW del medicamento / MW de NAC	Moles NAC/moles medicamento
Atorvastatina cálcica (A)	80 mg A/100 mg NAC	6,60	9,27
Sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) (D)	25 mg D/100 mg NAC	1,86	7,44
	50 mg D/200 mg NAC		7,44
	75 mg D/300 mg NAC		7,44
	50 mg D/100 mg NAC		3,90
	75 mg D/150 mg NAC		3,90
Nimesulida (N)	50 mg N/100	1,89	3,78

	mg NAC 100 mg N/200		3,78
	mg NAC 100 mg N/180		3,40
	mg NAC		
HCl de trazodona (T)	150 mg T/200	2,30	3,06
	mg NAC		
	300 mg T/300		2,30
	mg NAC		

La composición de acuerdo con la presente invención y como ya se describió corresponde preferiblemente a una así llamada composición de dosis fija (FDC - *fixed dose combination*), como se define por "Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CHMP)" London, 19 February 2009 doc. Ref. Chmp/ewp/240/95 rev.

De acuerdo con la invención, y como se indica por EMEA, el término "combinaciones fijas" se refiere a productos medicinales que contienen dos o más sustancias activas, las cuales pueden ser bien conocidas o aún no autorizadas para el beneficio previsto, en una relación fija de dosis (véase asimismo WHO technical report series, N.929 page - no. 107, 2005).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

La sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na), nimesulida, 4-hidroxi-nimesulida y N-acetil-L-cisteína se evaluaron para determinar la toxicidad *in vitro* de hepatocitos humanos recién obtenidos.

Los criterios de valoración realizados fueron: [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, (MTS) para determinar la funcionalidad mitocondrial, niveles de adenosina trifosfato (ATP) para determinar los niveles de energía celular, liberación de lactato deshidrogenasa (LDH - *lactate dehydrogenase*) para determinar el daño de la membrana y determinación de especies reactivas de oxígeno (ROS - *reactive oxygen species*) para especies reactivas de oxígeno.

La actividad inhibitoria de los compuestos se calculó a partir de curvas de respuesta a la dosis y se expresó como la concentración que inhibe el 50% del crecimiento celular (IC₅₀) en cultivos tratados en relación con controles no tratados. Para la

detección de ROS los resultados se expresaron como el porcentaje de aumento o disminución de los valores ROS en muestras tratadas, comparados con los valores CTR.

Los valores IC₅₀ obtenidos para el criterio de valoración MTS fueron respectivamente 248,2 µM para nimesulida, 664,8 µM para 4-hidroxi nimesulida, 736,7 µM para sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) y >1000 µM para NAC.

Los valores IC₅₀ obtenidos para el criterio de valoración ATP fueron de 198,4 µM para nimesulida, 496,4 µM para 4-hidroxi nimesulida, 1108 µM para sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) y >1000 µM para NAC, respectivamente.

No se observó toxicidad con respecto a la liberación de LDH, puesto que todos los compuestos analizados indujeron un porcentaje de LDH extracelular menor que 50% (es decir, el umbral inferior usado para calcular la IC₅₀) con la máxima concentración analizada (1000 µM).

Para la detección de ROS, un aumento de las especies reactivas de oxígeno comparadas con los controles específicos (DMSO, PBS o agua destilada) se observó para nimesulida a partir de 250 µM, para sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) a partir de 500 µM, mientras que para 4-hidroxi nimesulida únicamente con la dosis máxima analizada. Para NAC la detección de ROS demostró una reducción de las especies reactivas de oxígeno, cuando se compararon con el control, en todas las dosis analizadas.

Tabla 2: Efecto de la Hepatotoxicidad In Vitro de la Sal de Sodio de Ácido Diclofenámico (Diclofenac Na), Nimesulida, 4-Hidroxi Nimesulida y NAC en Cultivo Primario de Hepatocitos Recién Obtenidos

Compuesto	ATP IC ₅₀ µM ^{a)}	MTS IC ₅₀ µ M ^{a)}	LDH IC ₅₀ µ M ^{a)}
Sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac	1108,0	736,7	>1000 (reducción de LHD total)

Na)			
Nimesulida	198,4	248,2	>1000 (reducción de LHD total)
4-Hidroxi nimesulida	496,4	664,8	>1000 (reducción de LHD total)
NAC	>1000	>1000	>1000
Acetaminofén (mM)	>60	26,13	>60 (reducción de LHD total)

a) IC₅₀ (concentración que inhibe 50% del crecimiento celular en cultivos tratados en relación con controles no tratados). Tratamiento 24 h.

Los resultados del diagnóstico sistemático con nimesulida, 4-hidroxi nimesulida, sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) y NAC en el cultivo primario de hepatocitos humanos recién obtenidos mostró un efecto tóxico potencial de la sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na), y una hepatotoxicidad más elevada de la nimesulida comparada con su metabolito 4-hidroxi nimesulida. No se observó toxicidad para NAC para todos los criterios de valoración evaluados.

Con el objeto de evaluar un efecto protector de NAC en la nimesulida, su metabolito y la sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na), se llevó a cabo un segundo experimento tomando ATP, MTS y ROS como criterios de valoración. Los valores obtenidos para la ATP fueron respectivamente de 46,24%, 55,61% y 77,75% del crecimiento celular para nimesulida en las dosis de 350, 250 y 150 μ M en la presencia de NAC 800 μ M (1 hora de pre-incubación). Los datos obtenidos en la ausencia de de NAC fueron 51,21%, 63,82% y 80,62% de crecimiento celular en las mismas dosis. Estos resultados demostraron un efecto tóxico relacionado con la dosis de nimesulida, mientras que la adición de NAC no previno o redujo esta toxicidad.

Se obtuvieron resultados similares para 4-hidroxi nimesulida y la sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na).

No se observó toxicidad para el criterio de valoración MTS en el segundo experimento con nimesulida y 4-hidroxi nimesulida administradas solas, mientras que se vio un efecto protector de

NAC en la toxicidad inducida por la sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) luego de un tratamiento de 750 μ M en los hepatocitos humanos (37,95% de crecimiento celular con sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) solo, comparado con 62,99% en la presencia de NAC).

En un tercer experimento realizado con un criterio de valoración MTS, un efecto tóxico marcado de nimesulida se observó en los hepatocitos humanos en todas la dosis analizadas en la ausencia de NAC, sin proporcionalidad de la dosis (11,17%, 11,67 y 12,67% de crecimiento celular). La adición de NAC (800 μ M) tanto con una pre-incubación de 1 hora como con los dos ítems de ensayo agregados simultáneamente, causó una protección del efecto tóxico inducido por nimesulida con un crecimiento celular que varió desde 27,84% a 29,98 (véase Tabla 3).

Tabla 3: Efecto de NAC sobre la Hepatotoxicidad de la Nimesulida y la Sal de Sodio de Ácido Diclofenámico (Diclofenac Na) en Cultivo Primario de Hepatocitos Humanos (tratamiento 24 horas)

Compuesto	MTS % de Crecimiento Celular		
	+NAC 800 μ M 1 hora de pre- incubación	+ NAC 800 μ M Sin pre- incubación	- NAC
Sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) 750 μ M ^(b)	-	62,99	37,95
Nimesulida 500 μ M	28,49	29,70	11,17
Nimesulida 350 μ M	27,84	29,98	11,67
Nimesulida 250 μ M	28,32	29,75	12,67
NAC 800 μ M ^(b)	99,92		
Acetaminofén IC ₅₀ mM	17,81 mM		

a) % crecimiento celular en cultivos tratados en relación con controles no tratados

b) 2.º experimento

Para la detección de ROS, un ligero aumento de especies reactivas de oxígeno, comparado con los controles específicos (DMSO, PBS o agua destilada), se observó para nimesulida en todas las dosis analizadas en la presencia y en la ausencia de NAC en los dos tiempos de tratamiento de 12 y 24 horas. Para la sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) un ligero aumento en la producción de ROS se notó únicamente después de 24 horas de tratamiento, mientras que únicamente un incremento mínimo en ROS se observó con 4-hidroxi nimesulida en los dos tiempos de tratamiento. En general, la presencia de NAC no mostró capacidad para proteger contra la toxicidad de los ítems de prueba, porque no se observó una reducción de la detección de ROS cuando se administró NAC junto con los compuestos analizados.

Los controles positivos, acetaminofén y piocianina, indujeron un marcado aumento, dependiente de la dosis, de los niveles de ROS. Los resultados del diagnóstico sistemático con nimesulida y sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) en combinación con NAC en el cultivo primario de hepatocitos humanos recién obtenidos mostró un efecto protector de NAC sobre la hepatotoxicidad inducida por los ítems de prueba con respecto al criterio de valoración que expresa la funcionalidad mitocondrial, pero no con ATP y detección de ROS. No se observó toxicidad para NAC cuando se administró sola.

Los siguientes ejemplos se incluyen para describir mejor la invención, pero sin limitarla.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Comprimidos convencionales de liberación inmediata de Nimesulida/NAC 100/200

Ingredientes	Función	Cantidad (mg)	% en el peso total
Nimesulida	Activa	100	20,61
NAC	Activa	200	41,23
Ácido Tióctico	Anti-oxidante	30	6,19

Celulosa microcristalina	Diluyente	100	20,61
Glicolato sódico de almidón tipo A	Disgregante	35	7,22
Estearato de magnesio	Agente de liberación	4	0,82
Talco	Deslizante	4	0,82
Lauril sulfato de sodio	Disgregante	2	0,41
Sílice coloidal hidratado	Deslizante	10	2,06
		485	100

Ejemplo 2: Empaques Flexibles de Nimesulida 100/NAC 200

Ingredientes	Función	Cantidad (mg)	% en el peso total
Nimesulida	Activa	100	5,00
NAC	Activa	200	10,00
Vitamina E	Anti-oxidante	5	0,25
Monohidrato de lactosa	Diluyente	60	3,00
Ácido cítrico anhidro	Aromatizante	5	0,25
Mannitol	Diluyente	1580	79,00
Edetato de Na	Agente quelante	20	1,00
Lauril sulfato de sodio	Disgregante	10	0,50
Polvo de naranja	Aromatizante	40	2,00
		200	100

Ejemplo 3: Comprimidos de dos capas de liberación inmediata de sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) /NAC 50/100, 400 mg (procedimiento de compresión)

Capa 1

Ingredientes	Función	Cantidad (mg)	% en el peso total
Sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na)	Activa	50	27,78
Croscaramelosa	Disgregante	10	5,56
Sílice coloidal anhidro	Deslizante	2	1,11
Celulosa microcristalina	Diluyente	110	61,11
Talco	Lubricante	6	3,33
Estearato de Mg	Agente de	2	1,11

	liberación		
		180	100

Capa 2

Ingredientes	Función	Cantidad (mg)	% en el peso total
NAC	Activa	100	45,45
Vitamina E	Anti-oxidante	5	2,27
Croscarmelosa	Disgregante	7	3,18
Sílice coloidal anhidro	Deslizante	2	0,91
Celulosa microcristalina	Diluyente	105	47,73
Estearato de Mg	Agente de liberación	1	0,45
		220	100

Ejemplo 4: Comprimidos de dos capas de liberación inmediata de Nimesulida/NAC 100/180, 510 mg (procedimiento de granulación en húmedo)

Capa 1

Ingredientes	Función	Cantidad (mg)	% en peso total
Nimesulida	Activa	100	45,45
Crospovidona	Disgregante	10	4,55
Sílice coloidal anhidro	Deslizante	1	0,45
Celulosa microcristalina	Diluyente	92	41,82
Talco	Lubricante	5	2,27
Estearato de Mg	Agente de liberación	2	0,91
Povidona K30/Gelucine	Disgregante	8	3,64
Lauroil macrogol 32G	Agente de liberación	2	0,91
		220	100

Capa 2

Ingredientes	Función	Cantidad (mg)	% en peso total
NAC	Activa	180	62,07
Vitamina E	Anti-oxidante	5	1,72
Crospovidona	Disgregante	4	1,38
Sílice coloidal anhidro	Deslizante	1	0,34

Celulosa microcristalina	Diluyente	92	31,72
Estearato de Mg	Agente de liberación	2	0,69
Povidona K30	Disgregante	6	2,07
		290	100

Ejemplo 5: Frascuitos de sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na)/NAC 75/150 (3 mL) para inyección parenteral.

Ingredientes	Función	Cantidad (mg)	% en peso total
Sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na)	Activa	75	2,34
NAC	Activa	150	4,69
Metabisulfito de Na	Anti-oxidante	3	0,09
Alcohol bencílico	Preservante	100	3,13
Propilen glicol	Solubilizante	292	9,13
Edetato de Na	Agente quelante anti-coagulante	30	0,94
Agua	Solvente/diluyente	2550	79,68
		3200	100

A diferencia de NAC, tanto la nimesulida como el sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na) son moderadamente solubles en el jugo gástrico (pH 1-2) mientras se disuelven y se hacen absorbibles en el duodeno (pH>6). En las formulaciones ya mencionadas, esta propiedad físico-química retrasa su disponibilidad sistémica con respecto a NAC.

Ejemplo 6: Prueba de disolución

Curva de los valores de disolución media (% disueltos) de comprimidos de Nimesulida (de una sola capa) con diferentes valores de pH.

Tiempo (min)	0,1 HCl pH = 1	Amortiguador acetato pH = 4,5	Amortiguador fosfato pH = 6,8	Amortiguador fosfato pH = 8,2
10	7,04	8,07	22,24	74,72
20	7,82	8,67	25,71	85,34
30	8,00	8,96	27,37	89,59

45	8,28	9,15	28,79	92,43
60	8,46	9,21	29,69	93,40

Traducción inglés/español realizada por Hernando Torres
COLO 20832 841 001 3 - Id. 259699

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora se selecciona de atorvastatina, ácido diclofenámico o sales del mismo, nimesulida, trazodona, amiodarona, buspirona, carbamazepina, flutamida, minociclina, fentoína, paroxetina, tacrina, tadalafil, tamoxifeno, trimetoprima, niverapina y trovafloxacin.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora es nimesulida o una sal de ácido diclofenámico.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la sal de ácido diclofenámico es sal de sodio de ácido diclofenámico (Diclofenac Na).
5. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el citado por lo menos un antioxidante se selecciona de vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los anteriores.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la N-acetil-L-cisteína está incluida en una cantidad desde 1 a 10 veces más alta con respecto al medicamento, sobre una base molar.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que se formula en una presentación oral, sub-lingual o parenteral.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizada por que se formula en un comprimido, cápsula, gragea, perla, gránulo, solución, suspensión o empaque flexible.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el comprimido es un comprimido de una sola capa, un

comprimido de capas múltiples, un comprimido recubierto, un mini-comprimido o un comprimido en medio de soporte.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el comprimido de capas múltiples es un comprimido-en-comprimido, un comprimido de dos capas o un comprimido de tres capas.

11. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que es una de liberación inmediata.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la N-acetil-L-cisteína (NAC) tiene una biodisponibilidad más rápida que la del por lo menos un medicamento.

13. Comprimido de capas múltiples que comprende por lo menos una capa que contiene:

- N-acetil-L-cisteína,
- por lo menos un antioxidante, y
- opcionalmente por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable;

y por lo menos una segunda capa que contiene:

- por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, y
- por lo menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

14. Comprimido de capas múltiples de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado por que es un comprimido de dos capas o un comprimido de tres capas.

15. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en la prevención y/o reducción de la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos causadas por el medicamento en la composición.

16. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para uso en pacientes sometidos a tratamiento con por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora.

17. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 en donde las citadas reacciones idiosincráticas adversas de

los medicamentos son enfermedades cutáneas, enfermedades del hígado y/o discrasias de la sangre.

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN MEDICAMENTO QUE
CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICÓFORA Y N-ACETIL-L-
CISTEÍNA**

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y la misma para uso en la prevención y/o reducción de la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos (IADRs) causadas por el citado medicamento.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0013663

Bogotá D.C., Febrero 06 de 2014 - 08:02:11

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651483954	05/02/2014	13.472.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

*****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-027709- -00000-0000

Fecha: 2014-02-10 16:40:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 38

39

0020: 20832-84-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 6 de 2014 - 08:02:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0014779

Bogotá D.C., Febrero 07 de 2014 - 12:42:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	651470820	07/02/2014	3.761.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
7	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	217.000.00
				\$217.000.00

SON: **DOSCIENTOS DIECISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-027709- -00000-0000

Fecha: 2014-02-10 16:40:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

139

0020: 20832-842-002-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 7 de 2014 - 12:42:10

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/018	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) CROSS SA y EURODRUG LABORATORIES B.V.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
		(72) Inventor(es) ALESSANDRO ASSANDRI FREDERICK VAN GULIK	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2014/03/11		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2011/08/11
	Fecha de presentación de la solicitud:		N° publicación: WO 2013/020600 A1
	No. de solicitud PCT/EP2011/063829		
(54) Titulo: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICÓFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA			

Resumen:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y la misma para uso en la prevención y/o reducción de la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos (IADRs) causadas por el citado medicamento.



No. 14-027709- -00000-0000

Fecha: 2014-02-10 16:40:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38 39

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL C

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐