

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 310**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/145** (2006.01)

**A61K 9/32** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2007 PCT/US2007/002325**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2007 WO07089670**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2007 E 07762690 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **11.01.2017 EP 1919458**

54 Título: **Cisteamina con recubrimiento entérico, cistamina y derivados de las mismas**

30 Prioridad:

**27.01.2006 US 762715 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente limitada:  
**03.05.2017**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)  
1111 Franklin Street, 12th Floor  
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**DOHIL, RANJAN y  
SCHNEIDER, JERRY**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 388 310 T7

**DESCRIPCIÓN**

Cisteamina con recubrimiento entérico, cistamina y derivados de las mismas

**5 Campo de la invención**

La invención se refiere a una composición para usar en el tratamiento de la cistinosis.

**Antecedentes**

10 La cistinosis es una rara enfermedad autosómica recesiva causada por acumulación intralisosomal del aminoácido cistina en varios tejidos, incluido el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos, el riñón, la médula ósea y los ojos. La cistinosis neuropática se asocia con insuficiencia renal que requiere trasplante renal. Hasta la fecha, el único tratamiento específico de la cistinosis nefropática es el agente sulfhidrilo, cisteamina. Se ha demostrado que la cisteamina muestra niveles bajos de cistina, de modo que se reduce la velocidad de la progresión de la insuficiencia renal en niños.

20 La cisteamina, a través de un mecanismo del incremento de la gastrina y la producción de ácido gástrico, es ulcerogénica. Cuando se administra por vía oral a los niños con cistinosis, también se ha demostrado que la cisteamina triplica la producción de ácido gástrico y un aumento del 50 % de los niveles de gastrina en suero. Como consecuencia, los sujetos que usan cisteamina sufren síntomas gastrointestinales (GI) y a menudo son incapaces de tomar cisteamina con regularidad o a una dosis completa.

25 Levtchenko y col. divulgan que se requiere un régimen estricto de dosis de cisteamina para prevenir la acumulación de cistina nocturna en la cistinosis (Pediatric Nephrology (2006), 21: 110-113).

30 Para conseguir una reducción sostenida de los niveles leucocitarios de cistina, normalmente es necesario que los pacientes tomen cisteamina oral cada 6 horas, lo que invariablemente significa tener que despertarse del sueño. No obstante, cuando se administró una única dosis de cisteamina por vía intravenosa, el nivel leucocitario de cistina permaneció suprimido durante más de 24 horas, posiblemente porque las concentraciones de cisteamina en plasma eran mayores y se alcanzaron con mayor rapidez que cuando el fármaco se administra por vía oral. La administración intravenosa regular de cisteamina no sería práctica. De acuerdo con esto, existe la necesidad de formulaciones y procedimientos de liberación que den lugar a mayores concentraciones en plasma, y por tanto intracelulares, así como a una disminución del número de dosis diarias y, por consiguiente, a una mejora de la calidad de vida para los pacientes.

**Sumario**

40 La invención proporciona una composición que comprende cistamina o cisteamina con recubrimiento entérico en forma de una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de la cistinosis administrando dosis dos veces al día.

45 Además, se proporciona una composición que comprende una cistamina o cisteamina con recubrimiento entérico en forma de una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable.

50 También se proporciona una composición que comprende un agente terapéutico recubierto para la cistinosis que ha aumentado la captación en el intestino delgado en comparación con un agente terapéutico no recubierto para la cistinosis cuando se administra o vía oral. El agente terapéutico recubierto para la cistinosis comprende una sal, éster o amida de cistamina o cisteamina con farmacéuticamente aceptables.

En e presente documento se describe una composición para usar en el tratamiento de un sujeto con cistinosis, que comprende administrar al sujeto la composición como se ha descrito anteriormente.

55 También se describe una composición para usar en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar al sujeto la composición como se ha descrito anteriormente, que comprende cistamina o un derivado de cistamina con recubrimiento entérico.

60 Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende la composición como se ha descrito anteriormente, que además incluye varios agentes farmacéuticamente aceptables (p. ej., aromatizantes, aglutinantes y similares) en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe una composición para usar en el tratamiento de la cistinosis o de una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, que comprende administrar la composición como se ha descrito anteriormente y un segundo agente terapéutico.

65

**Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra un tubo enterocolónico. (A) es una radiografía abdominal que muestra la punta ponderada radioopaca del tubo que entra en el colon ascendente. (B) es una imagen de infusión de contraste. El tubo ha pasado a través del intestino delgado y se confirma la punta. La Figura 2 muestra los niveles medios en plasma de cisteamina tomados de pacientes con cistinosis y sujetos control tras la liberación del fármaco en varios puntos intestinales. Las barras de error muestran el error estándar de la media. En 2 sujetos control, el punto más distal de la liberación del fármaco era la región media-ileal.

La Figura 3 muestra el cambio medio en los niveles leucocitarios de cistina en comparación con los niveles basales en un periodo de 12 horas tras la liberación de cisteamina en varios sitios intestinales. Los niveles negativos significan un incremento de la depleción de la cistina leucocitaria en comparación con el valor basal.

La Figura 4 muestra un gráfico en escalera de la  $C_{m\acute{a}x}$  de cisteamina en plasma frente a la AOC de los cambios de cistina leucocitaria con respecto al valor basal. Los valores medios positivos disminuyen con respecto a los valores basales. Los valores medios negativos aumentan con respecto a los valores basales. El cambio de AOC con respecto al valor basal se vio afectado por la  $C_{m\acute{a}x}$  para cisteamina ( $P < 0,001$ ).

La Figura 5 muestra los niveles de cistina leucocitarios en serie tras la administración del fármaco como Cystagon normal y cisteamina con recubrimiento entérico (RE) en días alternos. Estos niveles en serie se tomaron durante la fase no ambulatoria del estudio. Los niveles deseados de cistina están por debajo de 1 nmol  $\frac{1}{2}$  de cistina/mg de proteína. La dosis mayor del fármaco con recubrimiento entérico (amarillo) tuvo como resultado una prolongación de la supresión de cistina con niveles a 12 horas todavía dentro del intervalo deseado.

La Figura 6 muestra los niveles de cisteamina en sangre tras una única dosis de 450 mg de Cystagon (serie 1), 450 mg de cisteamina-RE (serie 2) y 900 mg de cisteamina-RE (serie 3). La  $C_{m\acute{a}x}$  es mayor tras el fármaco con RE. Además, el tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  es más largo tras el fármaco con RE, lo que sugiere que el fármaco se libera de la cápsula dentro del intestino delgado en lugar de en el estómago.

### Descripción detallada

Como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas "uno", "una" y "el" incluyen las referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un derivado" incluye una pluralidad de dichos derivados y una referencia a "un sujeto" incluye la referencia a uno o más sujetos conocidos para los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria descriptiva tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que la presente divulgación pertenece entiende habitualmente. Aunque se pueden usar materiales y procedimientos similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica de los procedimientos y composiciones divulgados, los procedimientos de ejemplo, dispositivos y materiales se describen en el presente documento.

Las publicaciones tratadas anteriormente y a lo largo del texto se proporcionan ricamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. En el presente documento nada se tiene que interpretar como admisión de que los inventores no tienen el derecho de antedatar dicha divulgación en virtud de la divulgación previa.

La cistinosis es una enfermedad metabólica que se caracteriza por una acumulación anormal del aminoácido cistina en varios órganos del cuerpo, tal como los riñones, los ojos, los músculos, el páncreas y el cerebro. A diferentes edades se ven afectados diferentes órganos.

Hay tres tipos formas clínicas de cistinosis. Cistinosis infantil (o nefropática), cistinosis de inicio tardío y cistinosis benigna. La última forma no produce daño renal. La cistinosis infantil normalmente se diagnostica entre los 6 y los 18 meses de vida con síntomas de exceso de sed y micción, retraso del crecimiento, raquitismo y episodios de deshidratación. Estos hallazgos se deben a un trastorno denominado tubulopatía renal o síndrome de Fanconi. Como consecuencia se pierden importantes nutrientes y minerales por la orina. Los niños con cistinosis también tienen cristales en los ojos (transcurrido el primer año de edad) que pueden producir fotosensibilidad. También tienen un mayor nivel de cistina en los leucocitos, sin efectos adversos, pero que permite determinar el diagnóstico. Sin un tratamiento específico, los niños con cistinosis desarrollan insuficiencia renal terminal, es decir pierden la función renal, normalmente entre los 6 y los 12 años de edad. Sin tratamiento con cisteamina, los sujetos pueden desarrollar complicaciones en otros órganos debido a la continua acumulación de cistina en el cuerpo. Estas complicaciones pueden incluir emaciación muscular, dificultades para tragar, diabetes e hipotiroidismo.

Algunos síntomas incluyen la incapacidad de los riñones para concentrar la orina y permitir la excreción en la orina de cantidades importantes de sodio, potasio, fósforo, bicarbonato y sustancias como carnitina. El tratamiento de los síntomas compensa estas pérdidas urinarias. Los sujetos tienen que beber grandes cantidades de agua porque hasta de 2 a 3 litros de agua se pierden con la orina todos los días, lo que conlleva la sensación de estar sediento. Además, la pérdida de los electrolitos urinarios (sodio, potasio, bicarbonato, fósforo) se debe compensar en el

sujeto. A menudo es necesario añadir un suplemento de sales en forma de cloruro sódico. Los niños también pierden bicarbonato y potasio en la orina, lo que se puede compensar administrando bicarbonato sódico y bicarbonato potásico.

5 Los tratamientos específicos de la cistinosis están dirigidos a reducir la acumulación de cistina dentro de las células. La cistinosis actualmente se trata con cisteamina (Cystagon™). La cisteamina también mejora el crecimiento de los niños con cistinosis. La cisteamina solo es activa durante un periodo de tiempo muy corto que no supera las 5-6 horas, lo que requiera la administración de cápsulas de Cystagon™ cuatro veces al día, es decir cada 6 horas. Asimismo, este tratamiento solo es eficaz si es continuo día tras día, de forma indefinida, con el fin de controlar la enfermedad. Aproximadamente 1.000 niños requieren tratamiento durante toda la vida para prolongar sus vidas y evitar el deterioro de la función renal. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, la administración de cisteamina tiene como resultado un incremento de las secreciones gástricas y es ulcerogénico. Además, las vías y los momentos de administración proporcionan dificultades a los sujetos que necesitan dicha terapia. Recientemente se ha estudiado un fármaco similar denominado cistamina (la forma disulfuro de la cisteamina) para trastornos neurodegenerativos, incluidas las enfermedades de Huntington y de Parkinson. La cistamina tiene efectos secundarios similares y dificultades para las dosis que la cisteamina.

20 La cisteamina es un potente secretagogo del ácido gástrico y se ha usado en animales de laboratorio para inducir ulceración duodenal; los estudios en seres humanos y animales han mostrado que la hipersecreción de ácido gástrico inducida por cisteamina está, más probablemente, mediada por hipergastrinemia. En estudios previos realizados en niños con cistinosis que sufrían síntomas en el tracto gastrointestinal superior regulares, se demostró que una única dosis oral de cisteamina (11-23 mg/kg) producía hipergastrinemia y un incremento de 2-3 veces la hipersecreción de ácido gástrico. Los síntomas sufridos por estos individuos incluían dolor abdominal, ardor de estómago, náuseas, vómitos y anorexia. La divulgación demuestra que la hipergastrinemia inducida por cisteamina se produce, en parte, como un efecto local sobre las células G predominantes en el antro gástrico en individuos susceptibles. Los datos también sugieren que este es también un efecto sistémico de la liberación de gastrina por la cisteamina. Dependiendo de la vía de administración, los niveles de gastrina en plasma normalmente alcanzan el máximo tras liberación intragástrica en 30 minutos, mientras que los niveles de cisteamina en plasma alcanzan el máximo más tarde.

30 Los sujetos con cistinosis tienen que ingerir la cisteamina (Cystagon) oral cada 6 horas, día y noche. Cuando se toma con regularidad, la cisteamina puede deplecionar la cistina intracelular en hasta un 90 % (medido en leucocitos circulantes) y se ha demostrado que esto reduce la velocidad de la progresión a insuficiencia/transplante renal y, también, obvia la necesidad de una terapia de sustitución de tiroides. Por desgracia, dado el estricto régimen de tratamiento y los síntomas asociados, la falta de cumplimiento de la terapia con cisteamina sigue suponiendo un problema, en concreto entre pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Reduciendo la frecuencia de las dosis requeridas de cisteamina, se puede mejorar el cumplimiento de un régimen terapéutico. La divulgación demuestra que la liberación de cisteamina en el intestino delgado reduce las molestias gástricas y la ulceración y mejora la biodisponibilidad de la cisteamina en la circulación. La liberación de cisteamina en el intestino delgado es útil debido a la mejor tasa de absorción en el ID, mayor superficie del ID y/o menos cisteamina que sufre eliminación de primer pase en el hígado, cuando se absorbe a través del intestino delgado. La presente divulgación muestra una espectacular disminución de la cistina leucocitaria en una hora desde la liberación de la cisteamina.

45 Además, los compuestos de sulfhidril-1 (SH), tales como cisteamina, cistamina y glutatión, están entre los antioxidantes intracelulares más importantes y activos. La cisteamina protege a los animales contra la médula ósea y los síndromes de radiación gastrointestinal. El fundamento de la importancia de los compuestos de SH además está respaldado por las observaciones en las células mitóticas. Estas son las más sensibles a las lesiones de radiación en términos de muerte reproductora celular y se ha observado que tiene el menor nivel de compuestos SH. Por el contrario, las células en fase S, que son las más resistentes a la lesión por radiación usando los mismos criterios, han mostrado los niveles más altos de compuestos SH inherentes. Además, cuando se trataron las células mitóticas con cisteamina, se convirtieron en muy resistentes a la radiación. También se observó que la cisteamina puede proteger directamente a las células contra mutaciones inducidas. Se piensa que la protección es el resultado del secuestro de radicales libres, bien directamente o a través de la liberación de proteínas unidas a GSH. Una enzima que libera cisteamina a partir de coenzima A se ha notificado en hígado de ave y en riñón de cerdo. Recientemente han aparecido estudios en los que se ha demostrado un efecto protector de la cisteamina contra los agentes hepatotóxicos, acetaminógeno, bromobenceno y faloidina.

60 Se ha descubierto que la cistamina, además de su papel como radioprotector, alivia los temblores y prolonga la vida en ratones con la mutación génica para la enfermedad de Huntington (EH). El fármaco puede funcionar aumentando la actividad de las proteínas que protegen las células nerviosas, o neuronas, frente a la degeneración. La cistamina parece inactivar una enzima denominada transglutaminasa y, por tanto, tiene como resultado una reducción en los niveles de la proteína huntingtina (Nature Medicine 8, 143-149, 2002). Además, se encontró que la cistamina aumentaba los niveles de ciertas proteínas neuroprotectoras. No obstante, debido a los procedimientos actuales y a la formulación de la liberación de cistamina, la degradación y la mala captación se requiere una dosificación excesiva.

La divulgación no está limitada con respecto a una cisteamina específica o una sal o éster o amida de cistamina; las composiciones de la divulgación pueden contener cualquier cisteamina o cistamina, sal, éster o amida farmacológicamente aceptable de cisteamina o cistamina, o una combinación de cisteamina o cistamina. Los agentes activos en la composición, es decir cisteamina o cistamina, se pueden administrar en forma de una sal, o éster o amida farmacológicamente aceptable i como una combinación de los mismos. Las sales, ésteres, amidas de los agentes activos se pueden preparar usando procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética y se describen en, por ejemplo, J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure," 4<sup>a</sup> Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992). Por ejemplo, las sales de adición básica se preparan a partir del fármaco neutro usando medios convencionales, que implican la reacción de uno o más grupos hidroxilo libres del agente activo con una base adecuada. En general, la forma neutra del fármaco se disuelve en un disolvente orgánico polar, tal como metanol o etanol, y se añade la base. La sal resultante precipita o puede levar la solución mediante adición de un disolvente menos polar. Las bases adecuadas para formar sales de adición básicas incluyen, entre otros, bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, hidróxido cálcico, trietilamina o similares. La preparación de ésteres implica la funcionalización de grupos hidroxilo que pueden estar presentes dentro de la estructura molecular del fármaco. Los ésteres normalmente son derivados sustituidos con acilo de grupos alcohol libres, es decir restos que derivan de ácidos carboxílicos de la fórmula R-COOH, en la que R es alquilo y, normalmente, es alquilo menor. Los ésteres se pueden reconvertir en los ácidos libres, si se desea, usando procedimientos convencionales de hidrogenólisis o hidrólisis. La preparación de amidas y profármacos se puede llevar a cabo de un modo análogo. Otras sales, ésteres o amidas farmacológicamente aceptables de los agentes activos se pueden preparar usando técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética o se puede deducir por referencia a la bibliografía pertinente.

La divulgación proporciona procedimientos de liberación y composiciones que superan los problemas asociados con la liberación de cisteamina y de cistamina. Los procedimientos de las composiciones de la divulgación proporcionan composiciones con recubrimiento entérico que tienen como resultado la dosificación menos frecuentes (2 x 1 día frente a 4 x 1 día), el incremento del cumplimiento por el paciente y menos efectos secundarios gastrointestinales (p. ej., dolor, ardor de estómago, producción de ácido, vómitos) y otros efectos secundarios (p. ej., pacientes huelen a huevos podridos, un problema concreto para el cumplimiento cuando los sujetos alcanzan la pubertad). La divulgación proporciona composiciones de cisteamina con recubrimiento entérico (sulfhidril/Cystagon<sup>TM</sup>) y composiciones de cistamina.

La divulgación describe composiciones para usar en el tratamiento de la cistinosis, el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, y los daños por los radicales libres usando cisteamina y cistamina con recubrimiento entérico, respectivamente.

La divulgación proporciona una composición que comprende derivados de cisteamina y cistamina con recubrimiento entérico. Ejemplos de derivados de cisteamina incluyen clorhidrato, bitartrato y fosfocisteamina. Los derivados de cisteamina y cistamina incluyen cistamina sulfatada. Los recubrimientos entérico prolongan la liberación hasta que la cistamina, la sal, éster o amida farmacológicamente aceptable de cistamina o la l, éster o amida farmacológicamente aceptable de cisteamina / Cystagon<sup>TM</sup> alcanza el tracto intestinal, normalmente el intestino delgado. Dado que los recubrimientos entéricos, la liberación en el intestino delgado mejora, de modo que se mejora la captación de ingrediente activo al tiempo que se reducen los efectos secundarios. Esto tendrá como resultado una reducción de la necesidad de administración frecuente que actualmente se asocia con la terapia con Cystagon, la terapia con cistamina y cisteamina.

Un fármaco o comprimido con "recubrimiento entérico" se refiere a un fármaco o comprimido que está recubierto con una sustancia, es decir con un "recubrimiento entérico", que permanece intacto en el estómago pero se disuelve y libera el fármaco una vez que alcanza el intestino delgado.

Como se usa en el presente documento "recubrimiento entérico" es un material, material o materiales poliméricos que encierran el núcleo del medicamento (p. ej., cistamina, cisteamina, Cystagon). Normalmente, una cantidad sustancial o todo el material de recubrimiento entérico se disuelve antes de que el medicamento o el agente terapéuticamente eficaz se libere de la forma de dosificación, para alcanzar la disolución retardada de núcleo del medicamento. Un polímero adecuado sensible al pH es uno que se disolverá en los jugos intestinales a un nivel de pH más alto (pH superior a 4,5), tal como dentro del intestino delgado y, por tanto, permitirá la liberación de la sustancia farmacológicamente activa en las regiones del intestino delgado y no en la parte superior del tracto GI, tal como el estómago.

El material de recubrimiento se selecciona de un modo tal que el agente terapéuticamente activo se liberará cuando la forma de dosificación alcanza el intestino delgado o una región en la que el pH es superior a 4,5. El recubrimiento puede ser un material sensible al pH, que permanece intacto en los entornos de menor pH del estómago, pero se disgregan o disuelven al pH habitual en el intestino delgado del paciente. Por ejemplo, el material de recubrimiento entérico comienza a disolverse en una solución acuosa a pH entre aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5,- Por ejemplo, el material sensible al pH no sufrirá una disolución significativa hasta que la forma de dosificación se

- haya vaciado del estómago. El pH del intestino delgado aumenta gradualmente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5 en el bulbo duodenal hasta aproximadamente 7,2 en las porciones distales del intestino delgado (ileón). Con el fin de proporcionar una disolución predecible correspondiente al tiempo de tránsito en el intestino delgado de aproximadamente 3 horas (p. ej., 2-3 horas) y permitir una liberación reproducible en el mismo, el recubrimiento comenzará a disolverse entro del intervalo de pH del duodeno y continuará disolviéndose al intervalo de pH del intestino delgado. Por tanto, la cantidad de recubrimiento entérico debería ser suficiente para disolverse sustancialmente durante las aproximadas tres horas del tiempo de tránsito en el intestino delgado (p. ej., las porciones proximal y media del intestino delgado).
- Los recubrimientos entéricos se han usado durante muchos años para detener la liberación del fármaco a partir de formas de dosificación ingeribles por vía oral. Dependiendo de la composición y/o espesor, los recubrimientos entéricos son resistentes al ácido del estómago durante periodos de tiempo requeridos antes de que comiencen a disgregarse y permitan la liberación del fármaco en la parte inferior del estómago o la parte superior del intestino delgado. Ejemplos de algunos recubrimientos entéricos se divulgan en la patente de EE.UU. n° 5,225,202. Como se indica en la patente de EE.UU. n° 5,225,202, algunos ejemplos de recubrimientos empleados previamente son cera de abeja y monoestearato de glicerilo; cera de abeja, goma shellac y celulosa; y alcohol cetílico, mástico y goma shellac, así como goma shellac y ácido esteárico (patente de EE.UU. n° 2,809,918); acetato de polivinilo y etilcelulosa (patente de EE.UU. n° 3,835,221); y copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit L30D) (F. W. Goodhart et al., Pharm. Tech. pág. 64-71, April 1984); copolímeros de ácido metacrílico y metiléster de ácido metacrílico (Eudragits), o un copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico que contienen estearatos metálicos (Mehta y col., patentes de EE.UU. n° 4,728,512 y 4,794,001). Dichos recubrimientos comprenden mezclas de grasas y ácidos grasos, goma shellac y derivados de goma shellac y los ftalatos de ácido de celulosa, por ejemplo los que tienen un contenido en carboxilo libre. Véase, Remington's en la página 1590, y Zeitova y col., (patente de EE.UU. N° 4.432.966), para descripciones de composiciones con recubrimiento entérico adecuado. De acuerdo con esto, el incremento de la adsorción en el intestino delgado debido a los recubrimientos entéricos de cistamina, cisteamina, una sal, éster o amida farmacológicamente aceptable (incluido Cystagon) puede tener como resultado mejoras en la cistinosis así como en las enfermedades neurodegenerativas, incluidas, por ejemplo, la enfermedad de Huntington.
- En general, el recubrimiento entérico comprende un material polimérico que previene la liberación de cisteamina o de cistamina en el ambiente de pH bajo del estómago, pero que se ioniza a un pH ligeramente mayor, normalmente a un pH de 4 o 5, y, por tanto, se disuelve suficientemente en los intestinos delgados para liberar gradualmente el agente activo en su interior. De acuerdo con esto, entre los materiales de recubrimiento entérico más eficaces están los poliácidos que tienen una pka en el intervalo de aproximadamente 3 a 5. Materiales de recubrimiento entérico adecuados incluyen, entre otros, gelatina polimerizada, goma shellac, copolímero de ácido metacrílico de tipo C NF, ftalato de butirato de celulosa, ftalato de hidrógeno de celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato acetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, normalmente formados a partir de acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS). Por ejemplo, el recubrimiento entérico puede comprender Eudragit L30D, trietilcitrate e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Cystagon® (u otro derivado de cisteamina), en el que el recubrimiento comprende de 10 a 1 3 % del producto final.
- Por "transportador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se quiere decir materiales que son adecuados para administración oral y no indeseables biológicamente, o de otro modo, es decir, se pueden administrar a un sujeto junto con un ingrediente activo sin producir ningún efecto biológico indeseado o interaccionando de un modo perjudicial con cualquiera de los otros componentes de una composición farmacéutica en la que está contenido.
- De un modo similar, sal, éster o amidas "farmacéuticamente aceptables" de un agente activo comprenden, por ejemplo, sales, ésteres o amidas que no son indeseables biológicamente, o de otro modo,
- "Agentes estabilizantes" se refieren a compuestos que disminuyen la velocidad a la que el fármaco se degrada, en particular una formulación farmacéutica oral en condiciones ambientales de almacenamiento.
- Con los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de una formulación entérica de cisteamina o cistamina se refiere a una cantidad suficiente pero no tóxica del agente para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Como se destacará más adelante, la cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, en función de la edad, el peso y el estad general del sujeto, la gravedad de la afección que se esté tratando y similares. Un experto en la técnica puede determinar una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual usando únicamente experimentación rutinaria.
- En un aspecto de la divulgación se proporciona una composición farmacéutica estabilizada para administración de una cisteamina o cistamina, en la que la cisteamina o cistamina tiene recubrimiento entérico.

- La cisteamina o cistamina está presente en la composición en una cantidad terapéuticamente eficaz; normalmente, la composición están en forma de dosificación unitaria. La cantidad de cisteamina o cistamina administrada dependerá, por supuesto, de la edad, el peso y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección que se esté tratando y el juicio del médico encargado de la prescripción. Los expertos en la técnica conocerán las cantidades terapéuticas adecuadas y/o se describen en los textos y bibliografía de referencia pertinentes. En un aspecto, la dosis se administra dos veces al día a aproximadamente 0,5-1,0 g/m<sup>2</sup> (p. ej., 0,7-0,8 g/m<sup>2</sup>) del área de superficie corporal. Las dosis actuales sin recubrimiento entérico son, aproximadamente, 1,35 g/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal y se administran 4-5 veces al día.
- La cisteamina o cistamina con recubrimiento entérico pueden comprender varios excipientes, como es bien sabido en la técnica farmacéutica, siempre que dichos excipientes no exhiban un efecto desestabilizante sobre ningún componente de la composición. Por tanto, los excipientes tales como aglutinantes, agentes espesantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, cargas, transportadores y similares se pueden combinar con la cisteamina o cistamina. Para las composiciones sólidas, los diluyentes son normalmente necesarios para incrementar el volumen de un comprimido, de modo que se proporciona un tamaño práctico para la compresión. Diluyentes adecuados incluyen fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Los aglutinantes se usan para impartir calidades de cohesión a una formulación de comprimidos y, por tanto, garantizar que un comprimido permanezca intacto tras la compresión. Dichos materiales aglutinantes incluyen, entre otros, almidón (incluido almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluidos sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona, polímeros de celulosa (incluidas hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares) y Veegum. Los lubricantes se usan para facilitar la fabricación de comprimidos, ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico, y normalmente están presentes a no más de aproximadamente 1 por ciento en peso con respecto al peso del comprimido. Los disgregantes se usan para facilitar la disgregación o "degradación" del comprimido tras la administración y son, en general, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Si se desea, la composición farmacéutica que se va a administrar también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitano, trietanolamina acetato sódico, trietanolamina oleato, y similares. Si se desea se pueden añadir también agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros componentes opcionales para incorporación en una formulación oral en el presente documento incluyen, entre otros, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y similares. Las cargas incluyen, por ejemplo, materiales insolubles tales como dióxido de silicio, óxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, celulosa microcristalina y similares, así como materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro sódico, sorbitol y similares.
- Una composición farmacéutica también puede comprender un agente estabilizante tal como hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona, como se divulga en la patente de EE.UU. nº 4,301,146. Otros agentes estabilizantes incluyen polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y polímeros y copolímeros de vinilo tales como acetato de polivinilo, ftalato acetato de polivinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido protónico y copolímeros de etileno-acetato de vinilo. El agente estabilizante está presente en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto estabilizante deseado, generalmente esto significa que la proporción de cisteamina o cistamina con el agente estabilizante es de al menos aproximadamente 1:500 p/p, más habitualmente de 1:99 p/p.
- Los comprimidos se fabrican primero recubriendo entéricamente la cisteamina o cistamina. Un procedimiento para formar comprimidos en el presente documento es mediante compresión directa de los polvos que contienen la cisteamina o cistamina con recubrimiento entérico, opcionalmente en combinación con diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, estabilizantes o similares. Como alternativa a la compresión directa, los comprimidos se pueden preparar usando procedimientos de granulación en húmedo o de granulación en seco. Los comprimidos también se pueden moldear en lugar de comprimido, comenzando con un material de partida que contiene un lubricante hidrosoluble adecuado.
- En una realización alternativa, la cisteamina o cistamina con recubrimiento entérico están granuladas y la granulación se comprime en un comprimido o se carga en una cápsula. Los materiales capsulares pueden ser duros o blandos y normalmente se sellan, tal como bandas de gelatina o similares. Los comprimidos y las cápsulas para uso oral incluirán, en general, uno o más excipientes de uso habitual, como se trata en el presente documento.
- Para administrar la forma de dosificación, es decir el comprimido o cápsula que comprende la cisteamina o cistamina con recubrimiento entérico se usa un peso total en el intervalo de aproximadamente 100 mg a 1.000 mg. La forma de dosificación se administra por vía oral a un paciente que sufre una afección para la cual normalmente estará indicada una cisteamina o cistamina, incluida la cistinosis.
- Las composiciones de la divulgación se pueden usar en combinación con otras terapias útiles para tratar la cistinosis y enfermedades o trastornos neurodegenerativos. Por ejemplo, la terapia con indometacina (Indocid® o Endol®) es

un antiinflamatorio usado para tratar la artritis reumatoide y lumbago, pero se puede usar para reducir la pérdida de agua y electrolitos en la orina. En niños con cistinosis, la indometacina reduce el volumen de la orina y, por tanto, el consumo de líquidos en aproximadamente un 30 %, en ocasiones a la mitad. En la mayoría de los casos se asocia con una mejora del apetito. El tratamiento con indometacina se sigue, generalmente, durante varios años.

Se pueden combinar otras terapias con los procedimientos y composiciones de la divulgación para tratar enfermedades y trastornos que se atribuyen o son el resultado de cistinosis. La pérdida de fósforo en la orina, por ejemplo, implica raquitismo y puede ser necesario dar un suplemento de fósforo. La carnitina se pierde en la orina y los niveles en sangre son bajos. La carnitina permite el uso de la grasa por los músculos para proporcionar energía. En ocasiones es necesaria usar suplementos hormonales. En ocasiones, la glándula tiroides no producirá suficientes hormonas tiroideas. Esto se da como tiroxina (gotas o comprimidos). En ocasiones, el tratamiento con insulina es necesario si se produce diabetes, cuando el páncreas no produce suficiente insulina. Estos tratamientos se han convertido rara vez en necesarios en niños que son tratados con cisteamina, ya que el tratamiento protege al tiroides y al páncreas. Algunos varones adolescentes requieren un tratamiento con testosterona si la pubertad es tardía. Puede estar indicada la terapia con hormona de crecimiento su el crecimiento no es suficiente a pesar de un buen equilibrio electrolítico. De acuerdo con esto, dichas terapias se pueden combinar con las composiciones de cisteamina y cistamina con recubrimiento entérico y procedimientos de la divulgación.

La eficacia de un procedimiento o composición de la divulgación se puede evaluar midiendo las concentraciones de cistina en leucocitos. Un especialista médico puede realizar el ajuste de la dosificación y la terapia en función de, por ejemplo, la gravedad de la cistinosis y/o la concentración de cistina. Las terapias adicionales que incluyen el uso de omeprazol (Prilosec®) pueden reducir estos síntomas.

Además, varios profármacos se pueden "activar" mediante el uso de la cistamina con recubrimiento entérico. Los profármacos son farmacológicamente inertes, por si solos no funcionan en el cuerpo, pero una vez que se han absorbido, el profármaco se descompone. El enfoque del profármaco se ha usado con éxito en una serie de áreas terapéuticas que incluyen antibióticos, antihistamínicos y tratamientos de la úlcera. La ventaja de usar profármacos es que el agente activo está camuflado químicamente y no se libera el agente activo hasta que el fármaco ha pasado del intestino y hacia el interior de las células del cuerpo. Por ejemplo, una serie de profármacos usan enlaces S-S. Los agentes reductores débiles, tales como cisteamina, reducen estos enlaces y liberan el fármaco. De acuerdo con esto, las composiciones de la divulgación son útiles en combinación con profármacos para la liberación controlada del fármaco. En este aspecto, se puede administrar un profármaco, seguido de la administración de una composición de cisteamina con recubrimiento entérico de la divulgación (a un tiempo deseado) para activar el profármaco.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención.

### Ejemplos

**Sujetos.** Para el estudio se reclutaron niños con cistinosis  $\geq 12$  años de edad y que toman bitartrato de cisteamina con regularidad (Cystagon; Mylan, Morgantown, WV) (Tabla I). Localmente se reclutaron pacientes adultos control. Los pacientes con cistinosis tenían un nivel medio de cistina en leucocitos de menos de 2,0 nmol semi-cistina/mg de proteína durante el último año. La terapia con cisteamina se suspendió 2 días antes de la admisión y los supresores de ácido, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, agentes procinéticos y antihistamínicos se suspendieron 2 semanas antes de la admisión. Ninguno de los pacientes había sufrido un trasplante renal. Se realizaron análisis químicos basales, estudio serológico de *Helicobacter pylori*, hemograma completo y análisis de orina.

Tabla I. Datos de pacientes con cistinosis					
Paciente	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Dosis de cisteamina (mg)*	Creatinina en suero (mg/dl)
1	16	Varón	61,5	500	1,0
2	14	Varón	39,4	406	1,2
3	13	Mujer	39,1	406	1,5
4	19	Mujer	38,1	406	1,4
5	13	Mujer	50,1	500	1,0
6	16	Varón	58,7	500	3,1

\*Dosis de base de cisteamina liberada en varios sitios de liberación

**Liberación de bitartrato de cisteamina.** La cisteamina se infundió a través de un tubo nasointestinal de caucho de silicona (Dent-sleeve Pty Ltd, Australia), de 3 mm de diámetro y 4,5 m de longitud. El tubo, fabricado específicamente para este estudio, tenía una punta ponderada de tungsteno e inmediatamente proximal a ella tenía

un globo inflable (de 5 ml de capacidad). Inmediatamente proximal al globo había un puerto de infusión 1 (1 mm de diámetro) a través del cual se liberó el fármaco. Tras ayunar durante la noche (a excepción de agua), la dosis de bitartrato de cisteamina (10 mg/kg/dosis de base, máximo de 500 mg) se disolvió en 10 ml de agua y se infundió en de 1 a 2 minutos. El día 1 del estudio, el tubo nasointestinal se insertó en el estómago. El día 3 del estudio, el tubo

había pasado a la parte proximal del intestino delgado (ID) justo distal al ligamento de Treitz (confirmado fluoroscópicamente). El globo se infló después y el peristaltismo propulsó el tubo en sentido distal. La posición del tubo en el ciego se confirmó fluoroscópicamente el día 5 (día 7 en pacientes por el tránsito lento). Si el tubo había migrado demasiado lejos, se retrajo a la localización deseada.

**Mediciones de gastrina en suero, cisteamina y cistina en leucocitos.** Tras un ayuno durante la noche (a excepción de agua) se tomaron las muestras de sangre a nivel basal y a varios intervalos tras la liberación intraluminal de cisteamina. Después se midieron los niveles de gastrina a 30, 60, 90 y 120 minutos y a 3 y 4 horas; los niveles de cisteamina se midieron a , 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, y 150 minutos y a las 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 16 horas; los niveles de cistina leucocitaria se midieron a 1, 2, 3, 4, 6 y 12 horas en pacientes con solo cistinosis. La gastrina se midió en picogramos/ml con el kit de ensayo-radioinmunoensayo de gastrina de Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, Calif). Los niveles de cistina en leucocitos se midieron en nmol de semicistina por mg de proteína en el laboratorio de Determinación de Cistina (La Jolla, Calif).

Para medir la cisteamina en plasma, se recogieron 100 muestras de plasma en vacutainers heparinizados y se centrifugaron en una centrífuga en 1 hora y el plasma se almacenó a -180 °C. La concentración de cisteamina se midió mediante el uso de espectroscopia de masas en tándem (API 2000 LC/MS/MS; Applied Biosystems, Foster City, Calif). Las concentraciones de cisteamina se calcularon con una curva de calibración que se preparó introduciendo en el plasma soluciones de cisteamina tamponadas y las muestras para el control de calidad se analizaron con cada lote.

**Análisis estadístico.** Se realizó un análisis de la varianza de medidas repetidas de la probabilidad máxima restringida en modelos mixtos (REML) con sujetos, tal como un efecto aleatorio sobre los niveles de cistina en leucocitos absolutos, sobre los cambios de los niveles de cistina en leucocitos con respecto al valor basal y sobre el "área sobre la curva" (AOC) para los cambios en los niveles de cistina en leucocitos con respecto al valor basal tras la administración de cisteamina para los sujetos con cistinosis. La AOC es análoga en términos de cómputos al área bajo la curva, pero se aplica cuando los valores están disminuyendo principalmente por debajo de los valores basales. Valores de AOC grandes reflejan grandes disminuciones y una AOC negativa refleja un incremento neto del valor. Se analizaron los efectos principales para el sitio de liberación, el tiempo tras la liberación y la interacción entre el sitio y el tiempo, excepto que solo el efecto secundario se analizó con las AOC. En ausencia de una interacción significativa cuando se detectó un efecto principal, se aplicó una prueba de diferencias honestamente significativas de Tukey (HSD) para identificar donde se producían las diferencias dentro de una tasa de error familiar del 5 %. El procedimiento HSD de Tukey controla el nivel de significación global cuando se realizan todas las composiciones pareadas. Se realizó un análisis adicional con la  $C_{m\acute{a}x}$  de cisteamina en plasma añadida al modelo de AOC.

El análisis de la varianza con medidas repetidas REM con los sujetos como efecto aleatorio también se realizó como se ha descrito anteriormente en la AUC y el tiempo de cobertura para los niveles de cisteamina en plasma por separado para los sujetos con cistinosis y sujetos control, y con ambos grupos de sujetos combinados. Las diferencias entre las medias para los 3 centros se analizaron, más los efectos de la interacción del grupo y el grupo por centro para los grupos combinados. Si se detectó un efecto en el sitio se aplicó un HSD de Tukey para determinar que sitios diferían de otros.

El análisis de la varianza de medidas repetidas REML también se realizó como se ha descrito anteriormente con los niveles de gastrina. Los análisis se realizaron en 2 versiones de conjuntos de datos. El conjunto de datos completos y todos los datos tras omitir las observaciones recogidas a los 30 minutos (1 sujeto no proporcionó una muestra de sangre a los 30 minutos tras la liberación de cisteamina en el intestino delgado). Se usó un nivel de significación del 5 % sin ajustar para todos los análisis estadísticos. Para el estudio (Tabla 1) se reclutaron seis pacientes con cistinosis (3 varones, 3 mujeres) con una medida de edad de 15,2 años (intervalo 13-19 años). Se reclutaron ocho pacientes adultos sanos como control (6 varones, 2 mujeres) con una medida de edad de 23,2 años (intervalo 19-28 años). Ninguno de los niños con cistinosis había sufrido un trasplante renal. Todos los sujetos control recibieron 500 mg de base de cisteamina, mientras que la dosis media para los sujetos con cistinosis fue de 453 mg (intervalo 40-500 mg). Todos los sujetos tenían resultados normales en las pruebas de función hepática. En todos los sujetos, el tubo nasointestinal pasó con éxito desde el estómago a la parte superior del ID; no obstante, no progresó más lejos en 2 sujetos con cistinosis. En 2 de los sujetos control, el tubo solo llegó a la mitad del ileón, pero, no obstante, progresó al ciego en 8 sujetos (4 sujetos control, 4 con cistinosis). No se comunicaron efectos adversos con la inserción o eliminación de la sonda nasointestinal (Figura 1).

**Síntomas.** Solo 2 pacientes (1 varón, 1 mujer) con cistinosis refirieron síntomas GI regulares antes del estudio y estos habían respondido a la terapia de supresión de ácido. El sujeto varón tenía intensas arcadas y emesis aproximadamente 15 minutos después de recibir la cisteamina intragástrica, pero no tenía ningún síntoma cuando se infundió el fármaco en la parte proximal del intestino delgado. La niña con cistinosis tenía náuseas leves transitorias

únicamente tras la administración del fármaco en el ID. No se informó ningún otro síntoma tras cualquier otra liberación de cisteamina en niños con cistinosis. No se asoció ningún acontecimiento adverso con la colocación o la retirada del tubo.

5 **Cisteamina en plasma.** Entre los sujetos con cistinosis medida mediante análisis de la varianza, la  $C_{m\acute{a}x}$  media en plasma de cisteamina y las AUC (del gradiente concentración-tiempo) diferían en el sitio de la administración de cisteamina (ambos  $P < 0,03$ ). El sitio (†) se refiere a pacientes con cistinosis o sujetos control. Para las AUC de la cistamina en plasma, la media difirió entre los sitios duodenal y gástrico y cecal de administración (HSD de Tukey global  $P < 0,05$ ). Entre los sujetos control, la AUC media no difirió entre los sitios de liberación ( $P > 0,4$ ), pero la  $C_{m\acute{a}x}$  sí ( $P < 0,05$ ). Para los grupos de cistinosis o control, los valores medios de la  $C_{m\acute{a}x}$  difirieron solo entre el duodeno y el ciego; los valores medios de la  $C_{m\acute{a}x}$  tras la liberación duodenal frente a gástrica o gástrica frente a cecal no fueron estadísticamente diferentes (Tablas II y III).

Tabla II. Niveles medios de  $C_{m\acute{a}x}$  en plasma de cisteamina ( $\gamma\text{mol/l}$ ) y mediciones del área bajo la curva (AUC) en sujetos con cistinosis, controles y la combinación de sujetos con cistinosis y control, tras la liberación de cisteamina en el estómago, intestino delgado y ciego

	$C_{m\acute{a}x}$ Cistinosis	AUC Cistinosis	$C_{m\acute{a}x}$ Control	AUC Control	$C_{m\acute{a}x}$ Combinada	ACU Combinada
Estómago	35,5 (20,5)	3006 (1112)	39,5 (16,4)	3613 (1384)	37,8 (17,6)	3353 (1267)
Intestino delgado	55,8 (13,0)	4299 (1056)	51,1 (20,7)	3988 (1659)	53,2 (17,4)	4047 (1376)
Ciego	21,9 (13,1)	3002 (909)	23,1 (15,3)	2804 (1323)	22,5 (13,2)	2903 (1056)

Las desviaciones estándar están entre paréntesis

Tabla III. Comparaciones de la  $C_{m\acute{a}x}$  media en plasma de cisteamina ( $\gamma\text{mol/l}$ ) y mediciones del AUC en sujetos con cistinosis combinada y sujetos control entre los sitios de liberación

	AUC	$C_{m\acute{a}x}$
Valor $P^*$	<0,01	<0,01
Estómago frente a ID	+	+
Estómago frente a ciego	-	-

+ Diferencia significativa usando la prueba de HSD de Tukey ( $\alpha = 0,05$ )  
 - Sin diferencia significativa  
 \* Prueba de ANOVA para igualdad de tres sitios de liberación

15 Cuando los datos de los sujetos control se combinaron con datos de sujetos con cistinosis, había un efecto de grupo ( $P < 0,05$ ) y un efecto de sitio ( $P < 0,01$ ) para las AUC, con una diferencia significativa entre los niveles medios de la AUC para el duodeno frente al estómago y el ciego. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  difirieron entre los sitios ( $P < 0,01$ ) pero no entre grupos ( $P < 0,4$ ). El grupo (\*) se refiere al sitio de liberación intestinal. La  $C_{m\acute{a}x}$  difirió entre el duodeno frente al estómago y el ciego (Figura 2).

20 **Cistina leucocitaria.** Había diferencias significativas entre los 3 sitios de liberación para los niveles de cistina ( $P < 0,04$ ), cambios con respecto a los valores basales ( $P < 0,0001$ ) y AOC para los cambios con respecto al valor basal ( $P < 0,02$ ). Una prueba de HSD de Tukey, que controla múltiples comparaciones, mostró que los niveles medios de cistina en leucocitos diferían entre el ciego y el estómago, pero que el ciego frente al duodeno y el estómago frente al duodeno produjeron valores medios similares. Cuando se evaluaron los niveles absolutos de cistina o las AOC para los cambios con respecto a los niveles basales, se encontraron diferencias significativas en los sitios entre el duodeno y el estómago y el ciego, pero no entre el estómago y el ciego (HSD de Tukey global  $P < 0,05$ ) (Figura 3). La  $C_{m\acute{a}x}$  y la AUC de cisteamina en plasma contribuyeron al efecto estadístico sobre la AOC ( $P < 0,001$ ) y  $< 0,02$ , respectivamente), incluso después de controlar el sitio de liberación (Figura 4).

25 **Gastrina en sangre.** Para el conjunto de datos completos de gastrina, había una diferencia significativa entre los medios para los diferentes sitios de liberación ( $P < 0,1$ ), en el que en el ciego hay una media menor que la del

estómago y el intestino delgado. Tanto el grupo \* como el sitio t se detectaron efectos significativos tras omitir las observaciones de 30 minutos tras la liberación ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ , respectivamente). Las observaciones de 30 minutos se omitieron porque faltaba un conjunto de datos. Para estas observaciones, los niveles medios de gastrina tras la liberación en el ciego fueron diferentes de los observados en el duodeno y el estómago, aunque este último no difirió de los demás. El chico 1 (14 años) que tenía síntomas GI graves tras la liberación de cisteamina intragástrica, pero no entérica o cecal, presentó un incremento de la gastrina basal de 70 pg/ml a 121 pg/ml a los 30 minutos tras la cisteamina gástrica. Dentro del grupo control, más de la mitad de los niveles de gastrina basales y posteriores a la cisteamina permanecieron indetectables ( $< 25$  pg/ml) y ninguno de los sujetos control tenía un incremento significativo de la gastrina tras la liberación de cisteamina en cualquiera de los sitios.

Los pacientes con cistinosis tienen que ingerir la cisteamina (Cystagon) oral cada 6 horas, día y noche. Cuando se toma con regularidad, la cisteamina puede deplecionar la cistina intracelular en hasta un 90 % (medido en leucocitos circulantes) y se ha demostrado que esto reduce la velocidad de la progresión a insuficiencia/transplante renal y, también, obvia la necesidad de una terapia de sustitución de tiroideas. Por desgracia, dado el estricto régimen de tratamiento y los síntomas asociados, la falta de cumplimiento de la terapia con cisteamina sigue suponiendo un problema, en concreto entre pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Ciertamente, reduciendo la frecuencia de las dosis requeridas de cisteamina, se puede mejorar el cumplimiento de las dosis. La divulgación muestra una fuerte asociación estadística entre la concertación máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de cisteamina y las mediciones de la AOC para la cistina en leucocitos ( $P < 0,001$ ). Se obtuvo una  $C_{m\acute{a}x}$  mayor tras la liberación de cisteamina en el intestino delgado que cuando se infundió en el estómago o el colon, esto se puede deber a la mejor tasa de absorción en el ID, mayor superficie del ID y/o menos cisteamina que sufre eliminación de primer pase en el hígado, cuando se absorbe rápidamente a través del intestino delgado. Cuando se combinaron datos de pacientes con cistinosis y sujetos control, se produjo una diferencia estadística entre el duodeno frente a la liberación gástrica y colónica para la  $C_{m\acute{a}x}$  de cisteamina en plasma y los niveles de AUC (ambos  $P < 0,05$ ). La falta de significación estadística para el grupo de cistinosis solo puede reflejar, simplemente, el número pequeño de pacientes estudiados. Los cambios para los niveles basales de cistina en leucocitos fueron estadísticamente significativos para los niveles absolutos de cistina y para la AOC cuando se infundió cisteamina en el duodeno en comparación con el estómago y el colon. Como se muestra en la Figura 3, los niveles de cistina en leucocitos permanecieron por debajo de los niveles antes de la liberación durante hasta 12 horas tras una única dosis de cisteamina en el intestino delgado. Esto sugeriría que la absorción eficaz de cisteamina por el ID, causando una  $C_{m\acute{a}x}$  y una AUC en el gradiente de concentración-tiempo de cisteamina, podría conducir a una depleción prolongada de la cistina en leucocitos y, posiblemente, dosificación diaria menos frecuente. Otra explicación sería que alcanzando una concentración de cisteamina en plasma lo bastante alta, más fármaco alcanza el lisosoma (el lugar en el que se acumula la cistina). En el lisosoma, la cisteamina reacciona con la cistina que forma el disulfuro mixto de cisteamina y cisteína. El disulfuro mixto sale del lisosoma, posiblemente, a través del transportador de lisina. En el citosol, el disulfuro mixto se puede reducir mediante su reacción con glutatión. La cisteína liberada se puede usar para la síntesis de proteínas o de glutatión. La cisteamina liberada del disulfuro mixto vuelve a entrar en el lisosoma, donde puede reaccionar con otra molécula de cistina. Por tanto, 1 molécula de cisteamina puede liberar muchas moléculas de cistina del lisosoma. En este estudio se mostró una espectacular disminución de la cistina leucocitaria en una hora desde la liberación de la cisteamina. Retrospectivamente, el hallazgo de este estudio fue que los niveles de cistina en leucocitos permanecieron al nivel de 1 hora durante 24 horas, e incluso a las 48 horas de la liberación, los niveles no habían retornado al nivel previo de cisteamina.

La cisteamina es un potente secretagogo del ácido gástrico y se ha usado en animales de laboratorio para inducir ulceración duodenal; los estudios en seres humanos y animales han mostrado que la hipersecreción de ácido gástrico inducida por cisteamina está, más probablemente, mediada por hipergastrinemia. En estudios previos realizados en niños con cistinosis que sufrían síntomas en el tracto gastrointestinal superior regulares, se demostró que una única dosis oral de cisteamina (11-23 mg/kg) producía hipergastrinemia y un incremento de 2-3 veces la hipersecreción de ácido gástrico. Los síntomas sufridos por estos individuos incluían dolor abdominal, ardor de estómago, náuseas, vómitos y anorexia. Es interesante el hecho de que solo 2 de 6 sujetos con cistinosis (que se sabía que sufrían síntomas GI inducidos por cisteamina con regularidad) habían incrementado los niveles de gastrina y los síntomas, incluidas náuseas, arcadas y molestias tras la cisteamina intragástrica. Los niveles de gastrina solo estaba disponibles tras la administración en el intestino delgado en 1 de los 2 niños y los niveles permanecieron iguales que en el momento basal. Ningún niño presentó síntomas tras la liberación de cisteamina entérica. Ninguno de los demás pacientes con cistinosis o los sujetos control presentó un incremento de los niveles de gastrina con cisteamina infundida en cualquiera de los sitios. Esto sugeriría que la hipergastrinemia inducida por cisteamina se puede producir como un efecto local sobre las células G predominantes en el antro gástrico en individuos susceptibles. Además, los niveles de gastrina en plasma normalmente alcanzan un máximo tras la liberación intragástrica en 30 minutos, mientras que los niveles de cisteamina en plasma alcanzaron un máximo más tarde. 8, 10 En 2 estudios previos, se demostró que los niños con cistinosis tenían un incremento significativo de los niveles de gastrina en plasma después de recibir cisteamina intragástrica; no obstante, como parte de estos criterios de entrada en el estudio, todos los sujetos sí sufrían síntomas GI regulares. Los datos de este estudio sugerirían que la cisteamina no produce hipergastrinemia y, por tanto, hipersecreción de ácido, en todos los pacientes con cistinosis. Por tanto la terapia de supresión de ácido no se recomienda en pacientes con cistinosis sin síntomas en el tracto GI superior.

5 Los datos sugieren que la administración directa de cisteamina en el yeyuno puede tener como resultado la depleción prolongada de cistina en leucocitos. En un estudio previo, un niño que tenía una sonda de alimentación gastroyeyunal por aversión a la alimentación oral y síntomas graves en la porción superior del tracto GI respondió a la cisteamina gastroyeyunal con un incremento de 3 veces de los niveles de gastrina en suero en comparación con la administración del fármaco en el estómago. La respuesta de la cistina leucocitaria no se midió en este niño. Por tanto, los pacientes con sondas de alimentación yeyunal tendrán que ser evaluados adicionalmente.

10 Las Figuras 5 y 6 muestran resultados de un paciente que permaneció con cisteamina-RE dos veces al día durante un periodo extendido de tiempo. Durante este periodo de tiempo, los niveles de cistina en leucocitos de los pacientes se han medido con regularidad. La dosis de cisteamina-RE dos veces al día se ajusta según los síntomas de los pacientes y los niveles de cistina. Los niveles de cistina del paciente han sido 0,4, 1,0, 0,36.

15 En este estudio se proporcionan datos que se pueden usar para mejorar la calidad de la vida de los pacientes con cistinosis. La presente formulación de Cystagon comprende cisteamina en una cápsula que se disolverá rápidamente al entrar en contacto con agua, muy probablemente dentro del estómago.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende cistamina o cisteamina con recubrimiento entérico en forma de una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de la cistinosis administrando dosis dos veces al día.
2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un recubrimiento entérico que libera la cistamina o cisteamina a un pH mayor que el pH de 4,5.
- 10 3. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la composición aumenta la liberación de cistamina o cisteamina, en forma de una sal, éster o amida farmacológicamente aceptable, en el intestino delgado.
- 15 4. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el recubrimiento entérico se selecciona del grupo constituido por gelatina polimerizada, goma shellac, copolímero de ácido metacrílico de tipo C NF, ftalato de butirato de celulosa, ftalato de hidrógeno de celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato acetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, normalmente formados a partir de acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico.
- 20 5. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende un transportador o estabilizante farmacéuticamente aceptable, donde la composición para usar comprende cisteamina en forma de una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable.
- 25 6. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para administración a una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 a 1,0 g/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal.
- 30 7. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para proporcionar un nivel de cistina en leucocitos a las 12 horas por debajo de 1 nmol/1/2 de cistina/mg de proteína.
8. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el recubrimiento entérico proporciona un incremento de la absorción en el intestino delgado.
- 35 9. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está en forma de un comprimido o que se granula y carga en una cápsula.
- 40 10. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la composición es capaz de aumentar la liberación de la cistamina o cisteamina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en el intestino delgado.

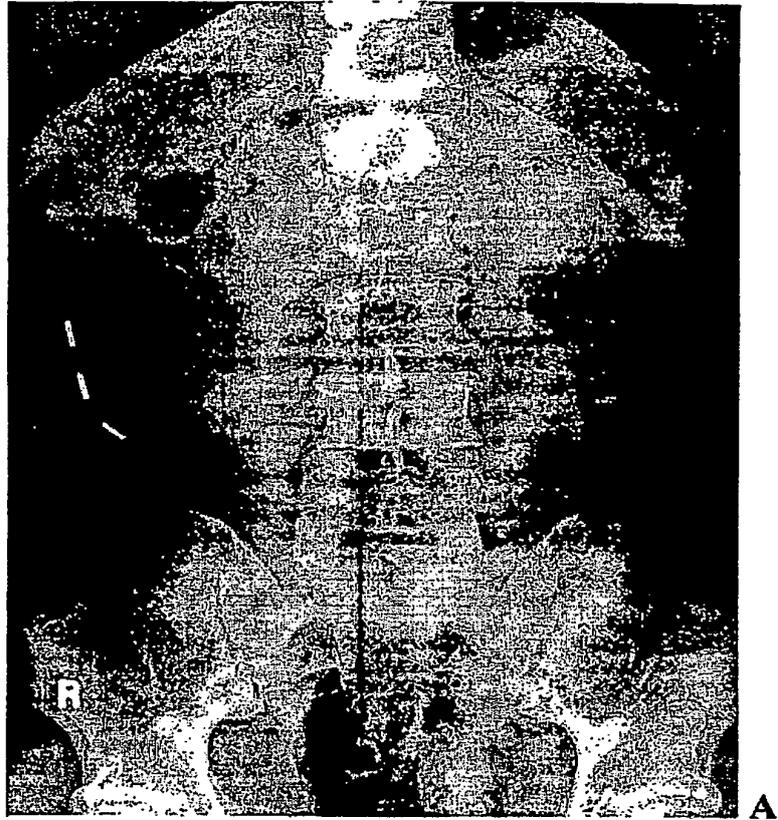


FIGURA 1

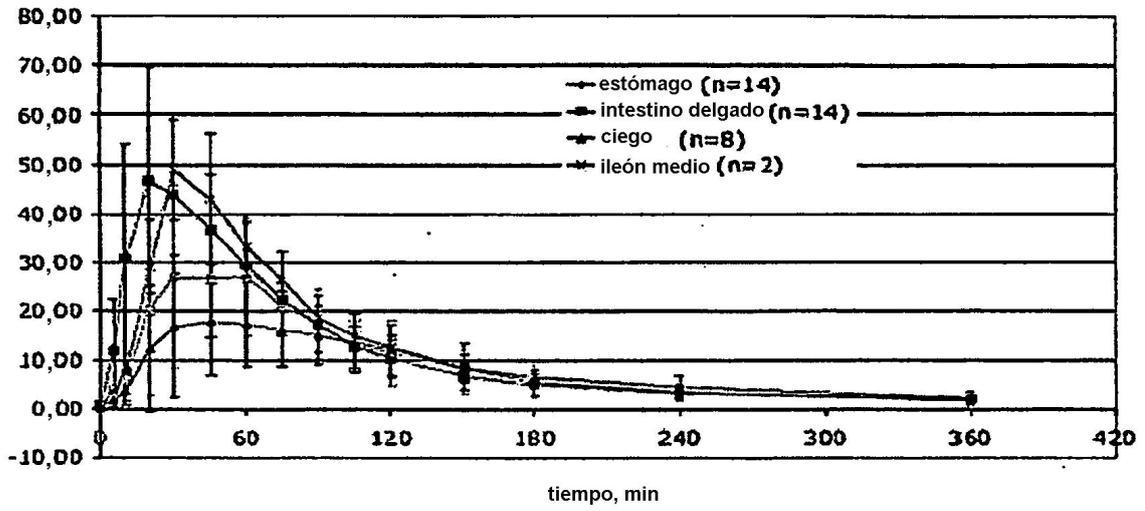


FIGURA 2

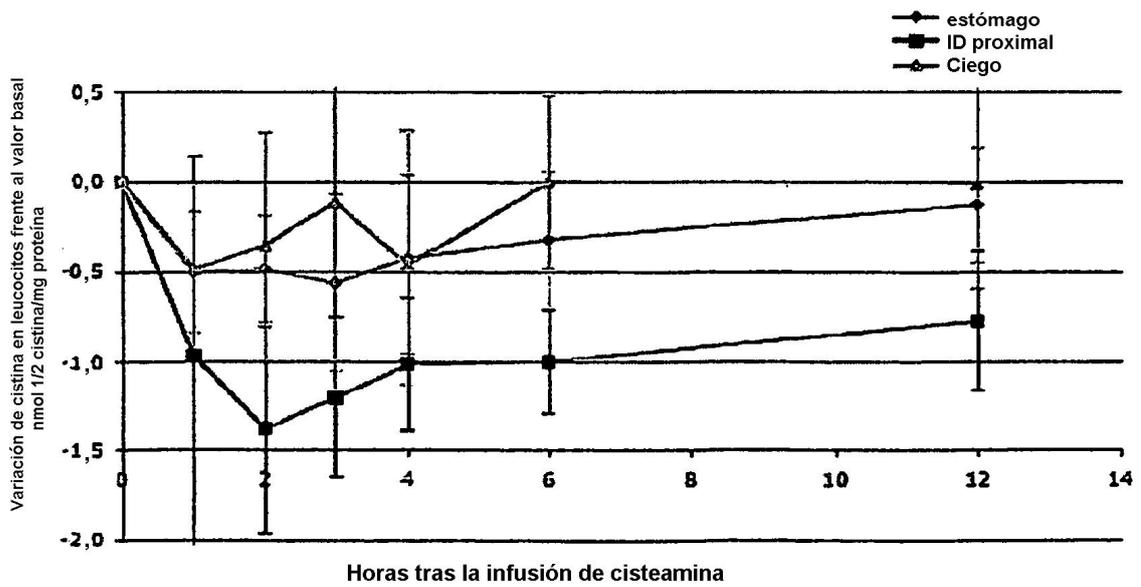


FIGURA 3

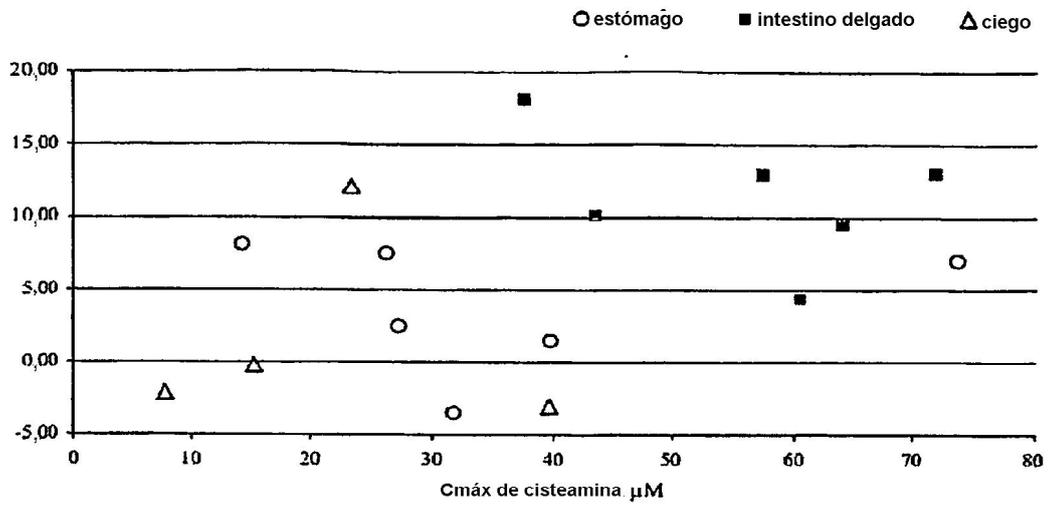


FIGURA 4

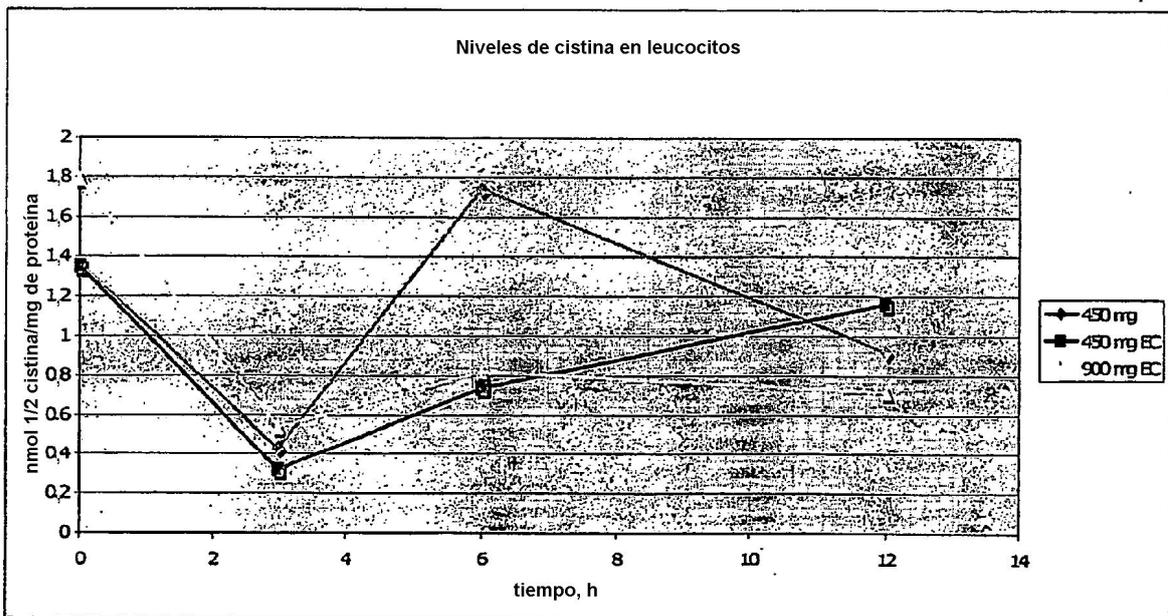


FIGURA 5

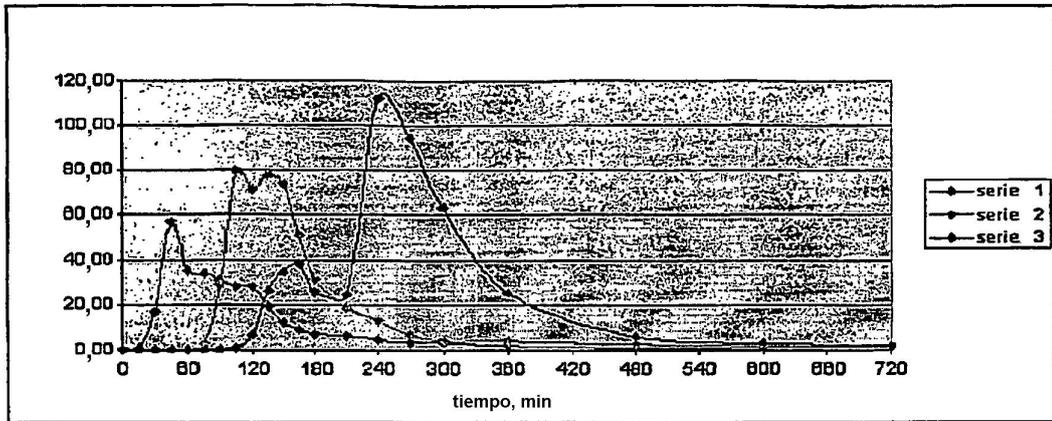


FIGURA 6