

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 695**

51 Int. Cl.:

A61K 31/145 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2019** **PCT/EP2019/078279**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2020** **WO20079186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2019** **E 19786612 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025** **EP 3866775**

54 Título: **Cisteamina para uso en el tratamiento de enfermedades pulmonares**

30 Prioridad:

17.10.2018 EP 18201033
17.10.2018 US 201816163407
17.10.2018 CA 3021344

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2025

73 Titular/es:

NOVABIOTICS LIMITED (100.00%)
Unit 3 Silverburn Crescent Bridge of Don
Aberdeen AB23 8EW, GB

72 Inventor/es:

O'NEIL, DEBORAH

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 024 695 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cisteamina para uso en el tratamiento de enfermedades pulmonares

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con el uso de cisteamina, formulaciones que comprenden cisteamina y sales farmacéuticamente aceptables de cisteamina en el tratamiento de la fibrosis quística y afecciones asociadas con la fibrosis quística de acuerdo con las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

- 10 La fibrosis quística (CF) es la enfermedad hereditaria mortal más común en las poblaciones caucásicas de origen europeo. En el Reino Unido, la tasa de portadores de esta enfermedad autosómica recesiva es de 1 en 25 y la prevalencia de la enfermedad es de aproximadamente 1 en 2500. La CF afecta a más de 9000 personas en el Reino Unido y a unas 70000 personas en todo el mundo (Registro de CF del Reino Unido, 2014). Se asocia con una menor esperanza de vida, siendo la edad media de muerte actual de 26 a 29 años en el Reino Unido.

- 15 La CF es el resultado de > 1,000 mutaciones en el gen regulador transmembrana de la CF (CFTR), que codifica un canal de iones de cloruro ubicado en la membrana apical de las células epiteliales; el CFTR también se ha identificado en células no epiteliales. Aunque la CF afecta al páncreas, al árbol hepatobiliar y a los tractos intestinal y reproductivo, el aspecto más importante de la enfermedad es el respiratorio: el 90 % de la morbilidad y mortalidad asociadas con la fibrosis quística son resultado de una enfermedad pulmonar supurativa crónica y, en última instancia, de insuficiencia respiratoria (Goss, 2007).

- 20 Las mutaciones del CFTR provocan deshidratación del líquido de la superficie de las vías respiratorias, consecuente deterioro de la depuración mucociliar, colonización bacteriana de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar supurativa crónica. La infección crónica e inflamación de la enfermedad pulmonar por CF provocan síntomas diarios como disnea, tos y producción de esputo. Un rasgo característico de la CF son los episodios intermitentes de empeoramiento agudo de los síntomas, comúnmente conocidos como
25 exacerbaciones. Las exacerbaciones se caracterizan por aumento de la tos, aumento de la producción de esputo, aumento de la disnea, pérdida de apetito, pérdida de peso y disminución de la función pulmonar (Goss, 2007). Estas exacerbaciones tienen un impacto adverso en la calidad de vida de los pacientes (Hegarty, 2009), generan costes significativos de atención médica (Britto, 2002) y están asociadas con una pérdida más rápida de la función pulmonar (Sanders, 2010; Sanders, 2011).

- 30 *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más común en la CF (Registro de CF del Reino Unido, 2014) y la infección con este organismo se caracteriza por la persistencia de las bacterias, exacerbaciones repetidas y una tasa acelerada de deterioro de la función pulmonar. Otras bacterias gramnegativas también pueden infectar o colonizar el pulmón, siendo probablemente la más significativa desde el punto de vista clínico el complejo *Burkholderia cepacia*.

- 35 Las bacterias gramnegativas que infectan a los pacientes con CF son intrínsecamente resistentes a muchos antibióticos y la prevalencia de bacterias con resistencia recientemente adquirida ha aumentado con la mejora de la esperanza de vida. Las tasas de resistencia de *P. aeruginosa* en el Reino Unido, han aumentado drásticamente y aproximadamente el 40 % de los pacientes son resistentes a dos o más antibióticos según un estudio (Pitt, 2003). El desarrollo de resistencia a los antibióticos en la CF se debe muy probablemente a la
40 intensa presión selectiva que ejercen las grandes cantidades de antibióticos utilizados en estos pacientes y a la alta frecuencia de *P. aeruginosa* hipermutables encontradas en la infección pulmonar por CF (Oliver, 2000; Giwercman, 1990).

- En la CF, *P. aeruginosa* y el complejo *B. cepacia* crecen en biopelículas y, como tales, son mucho más
45 resistentes a los antibióticos en comparación con las células de crecimiento planctónico del mismo aislado: la concentración inhibitoria mínima (MIC) y la concentración bacteriana mínima (MBC) pueden ser de 100 a 1000 veces mayores en las biopelículas (Stewart, 2007). El problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos en la CF se ve agravado por la incidencia relativamente alta de reacciones adversas (AR) a los antibióticos que se han reportado en el 9.5 % de los niños con CF y hasta en el 25 % de los adultos con CF (Wills, 1998; Pleasants, 1994). La incidencia de AR aumenta con el número de ciclos de antibióticos administrados (Koch,
50 1991).

- El uso agresivo de antibióticos para suprimir la infección crónica y tratar las exacerbaciones agudas es uno de los pilares del tratamiento de la CF que ha contribuido a aumentar la supervivencia de los pacientes con CF. Sin embargo, los problemas de resistencia a múltiples fármacos y de AR son problemas clínicos importantes. Esto ha dado lugar a llamados de investigación sobre nuevos antibióticos y nuevas estrategias antibióticas para
55 atacar la biopelícula y aumentar la eficacia de los antibióticos actualmente disponibles (Bals, 2011; Hoiby, 2002). Los trabajos preclínicos indican que la cisteamina, un fármaco ya autorizado para otra indicación, tiene acciones potencialmente beneficiosas sobre las biopelículas y microorganismos, y fue la base del estudio actual.

La cisteamina es un aminotiol ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) que se encuentra de forma endógena en niveles plasmáticos muy bajos como consecuencia del metabolismo de la coenzima A (Besouw, 2013). Desde 1976, la cisteamina se ha utilizado para tratar la cistinosis, un trastorno de almacenamiento lisosomal. Una formulación de liberación inmediata (Cystagon) fue autorizada para el tratamiento de la cistinosis en los Estados Unidos en 1994 y en la Unión Europea (EU) en 1997. El tratamiento adecuado de la cistinosis con cisteamina reduce la tasa de progresión a insuficiencia renal terminal, reduce las manifestaciones extrarrenales y mejora el crecimiento.

El documento WO2017/212239 describe el uso de cisteamina en el tratamiento de infecciones respiratorias bacterianas. El documento US2017348253 divulga el uso de cisteamina para el tratamiento de la fibrosis quística.

El documento WO2016198842 divulga el uso de cisteamina para el tratamiento de infecciones respiratorias, incluida la fibrosis quística administrada en una dosis diaria de 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 0.1 y 50 mg/kg de peso corporal.

El documento WO2010112848 describe un producto que comprende al menos dos agentes anti biopelícula, siendo el primero polilisina o poliarginina, y el segundo cisteamina. El producto se describe como administrado en 0.01 a 1000 mg/kg de peso corporal, de una a cuatro veces por día.

El documento US2016106689 describe la cisteamina para el tratamiento de afecciones bacterianas y fúngicas, incluida la fibrosis quística, en una dosis de 0.01 mg a 500/750 mg/kg de peso corporal.

El documento US2017081279 divulga el uso de un profármaco de cisteamina para el tratamiento de enfermedades pulmonares. El documento WO2016046524 describe el uso de cisteamina para tratar infecciones por hongos y levaduras. La dosis se describe como 0.01 a 500/750 mg/kg de peso corporal, como dosis única o dividida.

Resumen de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso en un método de tratamiento de una enfermedad pulmonar, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite cisteamina dos veces por día en dos subdosis, cada subdosis en el intervalo de 400 a 1000 mg.

La enfermedad pulmonar puede ser fibrosis quística o una afección asociada con la fibrosis quística. Por ejemplo, la afección podría ser una infección bacteriana del pulmón o una enfermedad respiratoria del pulmón.

El tratamiento puede ser de exacerbaciones pulmonares en la fibrosis quística.

La dosis diaria total puede dividirse en subdosis iguales.

La dosis diaria total puede administrarse en subdosis divididas en partes iguales.

La dosis diaria total puede administrarse dos veces por día en dos subdosis. Cuando se administra dos veces por día, cada dosis puede administrarse con un intervalo de 10 a 14 horas o de 11 a 13 horas. Cada dosis puede administrarse con 12 horas de diferencia.

Cada subdosis puede comprender de 400 a 1000 mg, de 400 a 800 mg, de 400 a 600 mg o de 400 a 500 mg de cisteamina. Cada subdosis puede comprender 450 mg de cisteamina.

La dosis diaria total puede estar en el intervalo de 800-1200 mg o 900-1000 mg, 800-2000 mg, 900-2000 mg. Por ejemplo, la dosis diaria total puede ser de 2000 mg, 1800 mg, 1600 mg, 1400 mg, 1200 mg, 1000 mg o 900 mg, que pueden administrarse dos veces por día como dos subdosis de 1000 mg, 900 mg, 800 mg, 700 mg, 600 mg, 500 mg o 450 mg cada una. La dosis diaria es preferiblemente inferior a 2000 mg.

Por tanto, la dosis diaria podrá ser de 900 mg. La dosis puede administrarse en dos dosis de 450 mg.

La cisteamina puede administrarse como dosis oral. Por ejemplo, un líquido.

La dosis oral puede ser sólida.

La sal puede ser bitartrato de cisteamina.

La formulación farmacéutica que comprende cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede comprender además uno o más seleccionados de la lista: portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y agentes antimicrobianos. Se visualiza de forma independiente el múltiplo de cada miembro de la lista. La formulación farmacéutica puede consistir esencialmente en cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente puede consistir además esencialmente en uno o más seleccionados de la lista: portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y agentes antimicrobianos.

En una realización, la subdosis oral comprende 450 mg de cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones; cualquier otra divulgación en la presente descripción no protegida por las reivindicaciones adjuntas, independientemente de si se indica como preferida o ejemplificada, se proporciona sólo con fines informativos.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se describirá ahora sólo a modo de ejemplo con referencia a las Figuras adjuntas, en las que:

La figura 1 muestra: Recuento total de carga bacteriana en esputo (CFU/ml) por visita (población ITT): BID = dos veces por día; CFU = unidades formadoras de colonias; ITT = intención de tratar; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; QD = una vez por día; TDD = dosis diaria total; TID = tres veces por día. Nota: La carga bacteriana total del esputo es el recuento total de organismos gramnegativos y organismos MRSA aislados.

La figura 2 muestra: Puntuación media Δ CFRSD-CRISS en el día 14 desde el inicio

La figura 3 muestra: Puntuación media Δ CFQR en el día 14

La figura 4 muestra: Δ % FEV1 medio previsto en el día 14

La figura 5 muestra: Producción de alginato a partir del esputo después de una dosis dos veces por día de 450 mg de cisteamina.

La figura 6 muestra: mejoras en los dominios CFRSD-CRISS. Nuevamente, las mejores mejoras se observaron con una dosis de 450 mg dos veces por día.

La figura 7 muestra: Mucólisis utilizando formulación de cisteamina (5 % p/p) (CM).

La figura 8 muestra: Efecto de la cisteamina sobre la actividad antibiótica contra el aislado de *P. aeruginosa*. Leyenda: S, I, R = sensible, intermedio o resistente según los criterios interpretativos para el método de prueba de sensibilidad del disco antibiótico contra *P. aeruginosa*. No existen criterios para las sulfonamidas contra *P. aeruginosa*, sin embargo, a veces se utiliza Bactrim/cotrimoxazol en la CF, por lo que se incluye aquí con criterios interpretativos para *Stenotrophomonas*. * = $p < 0.05$ ANOVA de dos vías Prueba de comparación múltiple de Sidak.

La figura 9 muestra: una comparación entre 450 BID y 900 mg administrados en lugar de 3 dosis de 300 mg. La dosis dos veces por día potencia otros antibióticos más que el régimen de dosificación de 300 mg tres veces por día.

Descripción detallada

La presente invención proporciona cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso en el tratamiento de una enfermedad pulmonar tal como fibrosis quística o una condición asociada con fibrosis quística de acuerdo con las reivindicaciones.

El término "formulación farmacéutica que comprende cisteamina" abarca el uso de cisteamina opcionalmente en combinación con otros ingredientes no definidos. El término "que comprende", donde se utiliza, puede sustituirse opcionalmente por "que consiste esencialmente en" o "que consiste".

Tal como se emplea aquí, "fibrosis quística" se refiere al trastorno genético (descrito anteriormente) que afecta principalmente a los pulmones, pero también al páncreas, hígado, riñones e intestino.

La condición asociada con la fibrosis quística, como se emplea aquí, se refiere a infecciones pulmonares y otros síntomas de fibrosis quística que están relacionados con la fibrosis quística pero que no son resultado del trastorno genético *per se*. Dichas afecciones incluyen, pero no están limitadas a, fallo en el crecimiento debido a malabsorción, deficiencias vitamínicas, esteatosis hepática, hipertensión portal, cirrosis biliar, ictericia obstructiva neonatal, colelitiasis, osteoartropatía hipertrófica, artritis, osteoporosis, íleo meconial, peritonitis meconial, invaginación intestinal, vólvulo, colonopatía fibrosante, apendicitis, atresia intestinal, síndrome de obstrucción intestinal distal, hernia inguinal, bronquiectasias, bronquitis, bronquiolitis, neumonía, atelectasia, hemoptisis, neumotórax, enfermedad reactiva de las vías respiratorias, cor pulmonale, insuficiencia respiratoria, impactación mucoide de los bronquios, aspergilosis broncopulmonar alérgica, hipertrofia ventricular derecha, dilatación de la arteria pulmonar, hiperesplenismo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pancreatitis, deficiencia de insulina, hiperglucemia sintomática, diabetes, infertilidad, amenorrea o cualquier combinación de ellas.

Las enfermedades pulmonares por tratar incluyen, pero no están limitadas a: fibrosis quística (CF), asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección pulmonar bacteriana aguda y crónica, lesión pulmonar aguda, enfisema, bronquiectasia, incluida la bronquiectasia no relacionada con CF, influenza o cualquier combinación de estas.

- 5 La cisteamina puede tratar enfermedades pulmonares que tienen un componente de infección bacteriana como resultado de sus efectos antimicrobianos (incluidos los antibióticos, antibiopelícula, potenciadores de antibióticos y antivirulencia). La cisteamina también puede tratar enfermedades respiratorias obstructivas como resultado de sus propiedades mucolíticas y/o antiinflamatorias.

- 10 La cisteamina es un aminotiol estable que se biosintetiza en los mamíferos durante la descomposición de la coenzima A y tiene la fórmula química C_2H_7NS ($HSCH_2CH_2NH_2$). La cisteamina tiene un efecto antimicrobiano directo, potencia otros antibióticos (quinolonas y aminoglucósidos, por ejemplo), es un potente mucolítico, altera las biopelículas, inhibe la virulencia bacteriana y es antiinflamatoria. La cisteamina tal como se emplea aquí pretende abarcar sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Por tanto, sin querer limitarse a la teoría, los presentes inventores creen que la cisteamina cuando se administra de acuerdo con la presente invención funciona en el paciente mediante uno de más mecanismos seleccionados de la lista: como antimicrobiano, en sinergia con un agente antimicrobiano adicional, como mucolítico y como disruptor de biopelículas.

- 20 La formulación farmacéutica que comprende cisteamina se refiere a cualquier producto farmacéutico adecuadamente formulado que comprende la cantidad necesaria de cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

La dosis diaria total, tal como se emplea aquí, se refiere a la dosis total administrada del ingrediente activo durante un período de 24 horas.

En una realización, se administra cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente que la necesita en una dosis diaria total en el intervalo de acuerdo con las reivindicaciones.

- 25 En una realización, la dosis diaria total se administra en subdosis divididas en partes iguales.

El término subdosis, tal como se emplea aquí, se refiere a una porción de la dosis diaria total. Las subdosis pueden dividirse de forma igual o desigual.

- 30 Normalmente, las subdosis se administran en diferentes momentos, como aproximadamente con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas de diferencia durante el día. Por ejemplo, se administra una primera subdosis en un momento determinado y luego se administra una segunda subdosis entre 4 y 12 horas después.

La dosis diaria total se administra dos veces por día en dos subdosis.

"Dos veces por día" o "dos veces por día", como se usa aquí, son equivalentes y se refieren a un momento donde la dosis diaria total se divide y se administra en dos momentos separados durante el día.

- 35 La dosis dos veces por día o dos veces por día se administra en dos momentos diferentes durante el día, tal como aproximadamente con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas de diferencia. Por ejemplo, la primera dosis se administra en un momento determinado y la segunda dosis se administra en un momento aproximadamente 12 horas después.

- 40 En una realización, cada subdosis comprende 400-600 mg, o 400 a 500 mg, por ejemplo 450 mg. Por ejemplo, la dosis puede ser de 400 a 600 mg dos veces por día, es decir, 400 a 600 mg dos veces por día. Por ejemplo, 450 mg dos veces por día. La segunda dosis puede administrarse aproximadamente 10-12 horas después de la primera dosis.

- 45 El tratamiento del paciente con las formulaciones farmacéuticas de la presente invención es con una dosis dos veces por día. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención están destinadas a ser utilizadas en el tratamiento de los trastornos antes mencionados como parte de un régimen aislado. Por ejemplo, la dosis proporcionada por la presente invención es la primera dosis después del diagnóstico de una exacerbación, por ejemplo, la dosis de 450 mg dos veces por día es la primera dosis después del diagnóstico de una exacerbación.

Tal como se emplea aquí, aproximadamente se refiere a $\pm 10\%$ del valor dado.

- 50 En una realización, cada subdosis comprende al menos 450 mg de cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable esta. Tal como 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg.

Normalmente, la dosis diaria total se administra a un ser humano adulto. Se prevé que la administración pediátrica requiera menos dosis diarias totales calculadas sobre la dosis equivalente requerida para tratar un peso determinado del paciente (por ejemplo, en kilogramos). Por ejemplo, 1 a 50 mg/kg. A continuación, se analizan otros intervalos de dosificaciones a modo de ejemplo.

- 5 El tratamiento tal como se emplea aquí se refiere a la profilaxis de pacientes que actualmente no experimentan una exacerbación, así como al tratamiento posterior al diagnóstico de una exacerbación. El término "tratamiento" se relaciona con los efectos de la cisteamina al brindar un beneficio a los pacientes afectados por fibrosis quística o una condición asociada con la fibrosis quística, incluida una mejora en la condición del paciente o un retraso en la progresión de la enfermedad. El término exacerbación es un término clínico y
- 10 significa episodios intermitentes de empeoramiento agudo de los síntomas. Las exacerbaciones son el evento clínico más importante que los médicos abordan en los pacientes con CF. Las exacerbaciones se caracterizan de acuerdo con el Grupo de Consenso Europeo por un cambio reciente en al menos dos de los siguientes: aumento de la tos, aumento de la producción de esputo o cambio de color; aumento de la disnea, pérdida de apetito, pérdida de peso y disminución de la función pulmonar (alternativamente, utilizando los criterios de
- 15 Fuchs, se puede caracterizar un trastorno como una exacerbación cuando se presenta con 4 de los criterios de Fuchs, por ejemplo, cualquiera de los 4 síntomas enumerados anteriormente). Estas características se han utilizado para definir una exacerbación pulmonar en las pautas de tratamiento nacionales. Estas exacerbaciones tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, generan costes de atención médica significativos y están asociadas con una pérdida más rápida de la función pulmonar.

- 20 En una realización, la cisteamina se administra como una dosis oral. La dosis oral incluye una formulación oral.

Una formulación oral o dosis oral es aquella que se proporciona en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo, una solución, suspensión o una dosis sólida, por ejemplo, gránulos secos, un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, formulación sublingual o bucal. En una realización, la formulación de acuerdo con la presente divulgación o empleada en el método descrito es una formulación de dosis sólida, por ejemplo,

25 proporcionada como una unidad.

En una realización, la dosis oral es un líquido.

La dosis unitaria, tal como se emplea aquí, se refiere a una unidad discreta, por ejemplo, un comprimido, cápsula, sobre, ampolla o similar que contiene una dosis del medicamento.

En una realización, la dosis oral es un sólido.

- 30 Las formulaciones de dosis sólidas pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen aquellos seleccionados independientemente de celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, manitol, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, almidón de patata, desintegrantes tales como glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglomerantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, talco y lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico.
- 35

Las cápsulas pueden llenarse con un polvo o microgránulos (de medicamento solo o como mezcla con uno o más agentes de relleno seleccionados) o alternativamente un líquido, cada uno comprendiendo cisteamina y un portador/portadores. Alternativamente, puede que no se requiera la encapsulación y el polvo o los microgránulos pueden administrarse en forma de flujo libre. Esto permite rociar el polvo o microgránulos directamente en la boca o sobre la comida. Cuando se encuentran en forma de flujo libre, el polvo o los microgránulos pueden proporcionarse en sobres que pueden formar las dosis unitarias de la presente invención.

40

En una realización, la formulación de dosis sólida es un comprimido o cápsula.

En una realización, la formulación es un comprimido o cápsula de liberación inmediata.

- 45 La liberación inmediata y la liberación instantánea se utilizan indistintamente aquí.

La formulación de liberación inmediata que se emplea aquí se refiere a aquella donde prácticamente toda la cisteamina se libera dentro de un pequeño período de tiempo, por ejemplo, 30 minutos o menos.

En una realización, la forma de dosificación es un comprimido o cápsula de liberación inmediata que contiene aproximadamente 450 mg de cisteamina por forma de dosificación. Alternativamente, se pueden emplear múltiples comprimidos o cápsulas que contengan una cantidad total equivalente de cisteamina. Por ejemplo, 3 comprimidos o cápsulas que contienen 150 mg de cisteamina.

50

La formulación empleada en el uso de la invención puede administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir de cisteamina mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las

formas de ácido o base libre de cisteamina con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., US, 1985, p. 1418; ver también Stahl et al., Eds, "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use", Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley-VCH, 2002.

Por tanto, la invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de la formulación empleada en el uso de la invención en donde el compuesto original se modifica obteniendo sales ácidas o básicas del mismo, por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de dichas sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glutamina y sales con aminoácidos como arginina, lisina, etcétera. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es bitartrato de cisteamina.

También se describen profármacos para las especies farmacéuticas activas de cisteamina, por ejemplo, en las que uno o más grupos funcionales están protegidos o derivatizados pero pueden convertirse *in vivo* al grupo funcional, como en el caso de las aminas protegidas, al grupo amino libre. El término "profármaco", tal como se utiliza aquí, representa en particular estructuras que se transforman rápidamente *in vivo* en la estructura original, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El profármaco puede ser cistamina.

En una realización, la formulación farmacéutica que comprende cisteamina para uso de acuerdo con la invención comprende además uno o más seleccionados de la lista: portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y agentes antimicrobianos.

La composición también puede incluir un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sólido, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos o, según sea el caso, de un animal, sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Para preparar la formulación, la cisteamina se sintetiza o se obtiene de otro modo, se purifica según sea necesario o se desee y luego se liofiliza y se estabiliza. La formulación puede luego ajustarse a la concentración adecuada y combinarse opcionalmente con otros agentes.

De esta manera, una o más formas de dosificación unitarias adecuadas que comprenden la formulación terapéutica de la invención pueden administrarse por vía oral. La cisteamina también puede formularse en una formulación lipídica o para liberación sostenida (por ejemplo, utilizando microencapsulación, ver el documento WO 94/07529, y Patente de Estados Unidos No. 4,962,091). Las formulaciones pueden, donde sea apropiado, presentarse convenientemente en formas de dosificación unitarias discretas y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas. Dichos métodos pueden incluir la etapa de mezclar el agente terapéutico con portadores líquidos, matrices sólidas, portadores semisólidos, portadores sólidos finamente divididos o combinaciones de estos y luego, si es necesario, introducir o dar forma al producto en el sistema de administración deseado.

Cuando las formulaciones terapéuticas de la invención se preparan para administración oral, generalmente se combinan con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una formulación farmacéutica o forma de dosificación unitaria. Para la administración oral, la cisteamina puede estar presente como un polvo, una formación granular, una solución, una suspensión, una emulsión o en un polímero o resina natural o sintética para la ingestión de los ingredientes activos de una goma de mascar. Los ingredientes activos también pueden presentarse en forma de bolo, electuario o pasta. Las composiciones terapéuticas administradas por vía oral de la invención también pueden formularse para una liberación sostenida, por ejemplo, la cisteamina puede recubrirse, microencapsularse o colocarse de otro modo dentro de un dispositivo de administración sostenida. Los ingredientes activos totales en dichas formulaciones comprenden entre el 0.1 % y el 99.9 % en peso de la formulación.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen la formulación terapéutica de la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica utilizando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Por ejemplo, la cisteamina puede formularse con excipientes, diluyentes o portadores comunes y formarse en comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, polvos, aerosoles y similares. Los ejemplos de excipientes, diluyentes y portadores que son adecuados para dichas formulaciones incluyen reguladores, así como agentes de relleno y extensores como almidón, celulosa, azúcares, manitol y derivados silícicos. También se pueden incluir agentes aglomerantes como carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona. Se pueden incluir agentes humectantes como el glicerol y agentes desintegrantes como el carbonato de calcio y bicarbonato de sodio. También se pueden incluir agentes retardantes de la disolución como la parafina. También se pueden incluir aceleradores de reabsorción como compuestos de amonio cuaternario. Se pueden incluir agentes con actividad de superficie como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol. Se pueden añadir portadores adsorbentes como caolín y bentonita. También se pueden incluir lubricantes como talco, estearato de calcio y magnesio y polietil glicoles sólidos. También se pueden añadir conservantes. Las composiciones de la invención también pueden contener agentes espesantes tales como celulosa y/o derivados de celulosa. También pueden contener gomas como xantano, goma guar o carbo, goma arábica o, alternativamente, polietilenglicoles, bentonas, montmorillonitas y similares.

Por ejemplo, los comprimidos o comprimidos oblongos que contienen cisteamina pueden incluir agentes reguladores como carbonato de calcio, óxido de magnesio y carbonato de magnesio. Los agentes reguladores adecuados también pueden incluir ácido acético en una sal, ácido cítrico en una sal, ácido bórico en una sal y ácido fosfórico en una sal. Los comprimidos oblongos y comprimidos también pueden incluir ingredientes inactivos tales como celulosa, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón, talco, dióxido de titanio, ácido benzoico, ácido cítrico, almidón de maíz, aceite mineral, polipropilenglicol, fosfato de sodio, estearato de zinc y similares. Las cápsulas de gelatina dura o blanda que contienen al menos un péptido de la invención pueden contener ingredientes inactivos tales como gelatina, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, almidón, talco y dióxido de titanio, y similares, así como portadores líquidos tales como polietilenglicoles (PEG) y aceite vegetal. Además, los comprimidos oblongos o comprimidos con cubierta entérica que contienen cisteamina están diseñados para resistir la desintegración en el estómago y disolverse en el ambiente más neutro a alcalino del duodeno.

La formulación terapéutica de la invención también puede formularse como elixires o soluciones para una administración oral conveniente. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden tomar la forma de una solución o dispersión acuosa o anhidra, o alternativamente la forma de una emulsión o suspensión o ungüento.

Se espera que el uso divulgado de cisteamina, formulaciones y sales de la misma se administre concomitantemente con tratamientos o terapias adicionales o posteriores (incluidos usos profilácticos). Por ejemplo, concomitantemente con tratamientos de fibrosis quística, se pueden administrar suplementos antimicrobianos, antiinflamatorios, mucolíticos, esteroides, broncodilatadores, suplementos enzimáticos, vitaminas, minerales, antagonistas de los receptores adrenérgicos beta-2, inhibidores de la bomba de protones, terapia modificadora de la enfermedad, incluida la terapia genética y moduladores del CFTR. Alternativa o adicionalmente, concomitantemente con tratamientos de una cualquiera o combinación de las enfermedades descritas anteriormente.

Tal como se emplea aquí, concomitantemente significa cerca en el tiempo, pero no necesariamente al mismo tiempo. Por ejemplo, aproximadamente con una diferencia de 5-30 o 10-30 minutos. Por ejemplo, aproximadamente, 5, 10 o 30 minutos de diferencia, o más, tal como aproximadamente 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 minutos de diferencia o más, como aproximadamente 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas de diferencia.

En una realización, el uso divulgado es como terapia complementaria.

En una realización, el único ingrediente activo es cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se contemplan productos combinados que incluyen cisteamina y uno o más agentes antimicrobianos o antifúngicos, por ejemplo, polienos tales como anfotericina B, complejo lipídico de anfotericina B (ABCD), anfotericina B liposomal (L-AMB) y nistatina liposomal, azoles y triazoles tales como voriconazol, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol y similares; inhibidores de la glucano sintasa tales como caspofungina, micafungina (FK463) y V-equinocandina (LY303366); griseofulvina; alilaminas tales como terbinafina; flucitosina u otros agentes antifúngicos, incluidos los descritos aquí.

Además, las formulaciones pueden formularse como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. Las formulaciones pueden estar constituidas de tal manera que liberen cisteamina, en una parte particular del tracto intestinal o respiratorio, posiblemente durante un período de tiempo. Los recubrimientos, envolturas y

matrices protectoras pueden estar hechos, por ejemplo, de sustancias poliméricas, tales como polilactida-glicolatos, liposomas, microemulsiones, micropartículas, nanopartículas o ceras.

5 Ejemplos específicos no limitantes de los portadores y/o diluyentes que son útiles en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen agua y soluciones salinas reguladas fisiológicamente aceptables tales como soluciones salinas reguladas con fosfato pH 7.0-8.0.

Las composiciones para uso de la presente invención pueden comprender además un antimicrobiano. El término "antimicrobiano" se utiliza para referirse a agentes que pueden ser microbicidas y/o microbiostáticos. El agente antimicrobiano puede ser antibacteriano o antifúngico.

10 "Antibacteriano" o "antibiótico" se utiliza para referirse a agentes antibacterianos que se pueden derivar de fuentes bacterianas. Los agentes antibacterianos pueden ser bactericidas y/o bacteriostáticos.

"Antifúngico" se utiliza para referirse a agentes antifúngicos que se pueden derivar de fuentes bacterianas. Los agentes antifúngicos pueden ser fungicidas y/o fungistáticos.

15 Generalmente, el agente antibiótico es del grupo que consiste en aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefem, carbapenémicos, cefalosporinas (incluyendo cefalosporinas de primera, segunda, tercera, cuarta y quinta generación), lincosamidas, macrólidos, monobactamas, nitrofuranos, quinolonas, penicilina, sulfonamidas, polipéptidos y tetraciclinas. Alternativa o adicionalmente, el agente antibiótico puede ser eficaz contra las micobacterias.

De acuerdo con una realización, el agente antibiótico puede ser un aminoglucósido tal como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina o paromomicina.

20 De acuerdo con una realización, el agente antibiótico puede ser una ansamicina tal como geldanamicina y herbimicina.

Alternativamente, el agente antibiótico puede ser un carbacefem como Loracarbef.

De acuerdo con una realización adicional, el agente antibiótico es un carbapenémico tal como ertapenem, eoripenem, imipenem/cilastatina o meropenem.

25 Alternativamente, el agente antibiótico puede ser una cefalosporina (primera generación) como cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina o cefalotina, o alternativamente una cefalosporina (segunda generación) como cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil o cefuroxima. Alternativamente, el agente antibiótico puede ser una cefalosporina (tercera generación) como cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftibuten, ceftizoxima y ceftriaxona o una cefalosporina (cuarta generación) como cefepima y ceftobiprol.

30 El agente antibiótico puede ser una lincosamida como clindamicina y azitromicina, o un macrólido como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina y espectinomicina.

Alternativamente, el agente antibiótico puede ser un monobactámico como aztreonam, o un nitrofurano como furazolidona o nitrofurantoína.

35 El agente antibiótico puede ser una penicilina como amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G o V, piperacilina, temocilina y ticarcilina.

El agente antibiótico puede ser una sulfonamida como mafenida, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina argéntica, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima y trimetoprima-sulfametoxazol (co-trimoxazol) (TMP-SMX).

40 El agente antibiótico puede ser una quinolona como ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina y temafloxacina.

Alternativamente, el agente antibiótico puede ser una tetraciclina como demeclociclina, doxiciclina, minociclina y oxitetraciclina.

45 Alternativa o adicionalmente, el agente antibiótico puede ser eficaz contra las micobacterias.

En particular, el agente antibiótico puede ser clofazimina, lampreno, dapsona, capreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazida, pirazinamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina o estreptomina.

El agente antibiótico puede ser un polipéptido como bacitracina, colistina y polimixina B.

50 El antibiótico puede ser un péptido antimicrobiano que se ajusta a la siguiente estructura general de Fórmula (I) ((x)(y)m)n, en donde l y m son números enteros de 1 a 10, por ejemplo de 1 a 5; n es un número entero de

1 a 10; X y Y, que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente un aminoácido hidrófobo o catiónico.

Preferiblemente, el primer agente antimicrobiano comprende aminoácidos de acuerdo con la fórmula (I) en donde X y Y son aminoácidos catiónicos.

5 El péptido antimicrobiano puede comprender de 2 a 200 aminoácidos, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 hasta 100 aminoácidos, incluyendo 3, 4, 5, 6 o 7 hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 aminoácidos. De acuerdo con una realización, el péptido antimicrobiano comprende 3 o 4 a 50 aminoácidos. Alternativamente, el péptido puede comprender más de 27 aminoácidos, normalmente de 27 a 300 aminoácidos, adecuadamente de 27 a 200 aminoácidos.

10 El péptido puede comprender de 100 a 200 aminoácidos, de 20 a 100, de 20 a 45 aminoácidos tales como 20, 25, 30, 35, 40, 42 o 45 aminoácidos. El péptido puede comprender entre 3 y 15 aminoácidos, por ejemplo, de 5 a 15 aminoácidos.

Tal como se utiliza aquí, el término "hidrófobo" se refiere a un aminoácido que tiene una cadena lateral que no está cargada a pH fisiológico, que no es polar y que generalmente se repele por una solución acuosa.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "catiónico" se refiere a aminoácidos que tienen una carga neta mayor o igual a 0. Generalmente, el término "catiónico" se refiere a aminoácidos que tienen una carga neta mayor que cero.

Generalmente, un residuo amino hidrófobo tiene una hidrofobicidad mayor o igual a -1.10 y una carga mayor o igual a 0.

20 Los aminoácidos hidrófobos pueden incluir leucina, fenilalanina, prolina, alanina, triptófano, valina, isoleucina y metionina.

Preferiblemente X y/o Y son aminoácidos catiónicos, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en histidina, arginina y lisina. Preferiblemente todavía X y/o Y son arginina o lisina. X y/o Y pueden seleccionarse entre aminoácidos que no son de origen natural, por ejemplo, el aminoácido catiónico ornitina.

25 X y/o Y pueden ser isómeros ópticos de un aminoácido catiónico como se define aquí, por ejemplo, aminoácidos D o L. Además, X y/o Y pueden ser aminoácidos alternados.

Los aminoácidos pueden ser de origen natural o sintético. La invención también incluye isómeros conocidos (estructurales, estereo, conformacionales y configuracionales) y análogos estructurales de los aminoácidos anteriores, y aquellos modificados ya sea de manera natural (por ejemplo, modificación postraduccion) o químicamente, incluyendo, pero no exclusivamente, fosforilación, glicosilación, sulfonilación y/o hidroxilación.

30 El péptido puede incluir una o más sustituciones de los aminoácidos catiónicos o hidrófobos X y Y. Sin embargo, el péptido comprendería predominantemente los aminoácidos catiónicos o hidrófobos X y Y. Normalmente, el péptido puede comprender de 1 a 5 sustituciones, adecuadamente de 1 a 3 sustituciones, generalmente una sustitución. Las sustituciones pueden ser terminales o no terminales.

35 Las sustituciones pueden consistir en aminoácidos o distintos de aminoácidos. Las sustituciones podrán ser con carga o sin carga. Normalmente, una o más de las sustituciones son aminoácidos sin carga. Alternativamente, o adicionalmente, una o más de las sustituciones pueden ser distintos de aminoácidos, tales como cisteamina.

Preferiblemente X y Y son iguales y son lisina o arginina.

40 El péptido puede comprender predominantemente aminoácidos arginina que pueden sustituirse por uno o más aminoácidos distintos de arginina.

Generalmente, el péptido puede comprender de 7 a 20 aminoácidos arginina, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 aminoácidos distintos de arginina, normalmente de 3 a 5 sustituciones distintas de arginina.

Alternativamente, el péptido puede comprender de 7 a 20 aminoácidos de lisina, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 aminoácidos distintos de lisina, normalmente de 3 a 5 sustituciones distintas de lisina.

45 De acuerdo con una realización adicional, el péptido puede comprender de 27 a 300 aminoácidos de lisina, generalmente de 27 a 200 aminoácidos de lisina. Normalmente, el péptido no presenta sustituciones no noterminales con aminoácidos distintos de lisina.

En el péptido de fórmula (I) 1 y m pueden ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 y n puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En el péptido de fórmula (I) 1 puede ser 1, n puede ser 1 y m puede estar entre 4 y 9, por ejemplo, m puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9.

En el péptido de fórmula (I) 1, n y/o m pueden estar entre 1 y 5, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5.

5 En el péptido de fórmula (I) 1 y m pueden ser un número entero entre 0 y 7 y n puede ser un número entero entre 1 y 10.

En el péptido de fórmula (I) 1 y m pueden ser 0, 1 o 2 y n puede ser un número entero entre 1 y 10.

En el péptido de fórmula (I) X y Y pueden ser iguales, 1 puede ser 0, m puede ser 1 y n puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En el péptido de fórmula (I) X y Y pueden ser iguales, 1 y m pueden ser 1 y n puede ser 2, 3, 4 o 5.

10 En el péptido de fórmula (I) X y Y pueden ser iguales, 1 puede ser 1, m puede ser 2 y n puede ser 1, 2, 3 o 4.

En el péptido de fórmula (I) X y Y pueden ser iguales, 1 y m pueden ser 2 y n puede ser 1, 2, 3 o 4.

Preferiblemente, el primer agente antimicrobiano comprende una secuencia peptídica seleccionada del grupo que consiste en polilisina y poliarginina.

En una realización, el primer agente antimicrobiano comprende una polilisina.

15 En una realización alternativa, el primer agente antimicrobiano comprende poliarginina.

El péptido puede ser un glicopéptido. Los ejemplos de glicopéptidos incluyen vancomicina.

El agente antibiótico puede ser un lipopéptido. Entre los ejemplos de dichos lipopéptidos se incluyen daptomicina y surfactina.

20 Generalmente, el agente antibiótico es activo en el tratamiento o profilaxis de infecciones causadas por bacterias gramnegativas o grampositivas, como *Escherichia coli* y *Klebsiella*, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*.

La proporción de cisteamina a antibiótico en los productos de la invención puede ser de 1:10 a 10:1; generalmente, al menos 2:1, por ejemplo, al menos 3:1 o 4:1. De acuerdo con una realización adicional, la proporción puede ser aproximadamente 1:1.

25 El antifúngico puede seleccionarse del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol, caspofungina y anfotericina B, por ejemplo, uno o más de fluconazol, itraconazol y caspofungina.

Los agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado. Los agentes activos pueden proporcionarse como un paquete combinado. El paquete combinado puede contener el producto de la invención junto con instrucciones para la administración simultánea, separada o secuencial de cada uno de los agentes activos. Para la administración secuencial, los agentes activos se pueden administrar en cualquier orden.

30 La terapia complementaria (también conocida como terapia adyuvante, terapia adicional o atención adyuvante), como se emplea aquí, significa la terapia que se administra además de la terapia primaria o inicial para maximizar su eficacia o para mejorar los resultados del paciente.

35 En el contexto de esta especificación, "que comprende" debe interpretarse como "que incluye".

Ejemplos

Ejemplo 1

Materiales y métodos

40 Un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 6 brazos, de personas con CF que experimentaron una exacerbación aguda.

Criterios de inclusión:

- Enfermedad pulmonar por CF, infección crónica por organismo u organismos gramnegativos.
- Edad $\geq$ 18 años, peso $>$ 40 kg, FEV1 $>$ 30 % del previsto en los 6 meses previos.
- Experimentar una nueva exacerbación, ($\geq$ 4 síntomas de criterios de Fuchs).

- Tratamiento previsto que incluía un antibiótico aminoglucósido.

Intervención:

Exacerbación tratada según el estándar de atención

Aleatorizado 1:1:1:1:1:1

- 5 - Placebo tres veces por día
- 450 mg de cisteamina una vez por día (qd) (450 mg dosis diaria total)
- 150 mg de cisteamina tres veces por día (tid) (450 mg dosis diaria total)
- 450 mg de cisteamina dos veces por día (bid) (900 mg dosis diaria total)
- 300 mg de cisteamina tres veces por día (tid) (900 mg dosis diaria total)
- 10 - 450 mg de cisteamina tres veces por día (tid) (1350 mg dosis diaria total)

Todos los participantes tomaron 3 comprimidos tres veces por día durante 14 días.

Tamaño de la muestra:

Tamaño de la muestra n=120: con 20 en cada uno de los 6 grupos, 80 % de poder para detectar una reducción de 1.2 log en la carga bacteriana del esputo, con $\alpha=0.05$.

15 Resultados:

Se determinó el día 7, 14 y 21 después de la aleatorización.

Tratamiento del fármaco en estudio durante 14 días

- Carga bacteriana del esputo.
- Medidas de resultados informados por el paciente (PROM)
- 20
 - Diario de síntomas respiratorios de CF: Escala de síntomas de infección respiratoria crónica (CFRSD-CRISS)
 - Cuestionario de puntuación de síntomas de Jarad y Sequeiros (JSSSQ)
 - CFQ-R
 - Niveles de IL-8 y elastasa de neutrófilos (NE) en el esputo
 - FEV1 % previsto
- 25
 - Recuento de leucocitos en sangre (WCC)
 - Peso
 - CRP
 - AE/AR, SAE/SAR

Resultados

- 30 89 participantes aleatorizados, 15 centros, Estados Unidos, Italia, Reino Unido, en 16 meses

89 pacientes aleatorizados, 78 permanecieron con medicación durante 14 días,

Datos disponibles el día 14 para 81 (91 %) participantes

Día 14 Microbiología del esputo (log10 organismos Gram-ve, CFU/ml)

	Placebo n=15	450 mg qd n=10	150 mg tid n=12	450 mg bid n=11	300 mg tid n=13	450 mg tid n=14
D0 media (SD)	6.67 (2.07)	4.76 (3.66)	6.43 (2.33)	7.08 (2.50)	7.21 (2.00)	5.89 (2.61)
D14 media (SD)	5.61 (2.80)	4.49 (3.24)	5.08 (3.87)	6.25 (1.73)	6.14 (2.48)	6.27 (2.27)

ES 3 024 695 T3

D14 Δmedia inicial (SD)	-1.38 (2.29)	0.12 (2.04)	-1.24 (2.69)	-1.32 (2.30)	-0.98 (1.89)	0.33 (2.27)
D14 Δ -placebo media (SD)		0.90 (0.97)	0.03 (0.88)	0.46 (0.91)	0.87 (0.95)	1.66 (0.86)
valor p		0.36	0.97	0.61	0.36	0.059

Día 21 (continuación del día 14)

Visita	Cisteamina 450 mg TDD		Cisteamina 900 mg TDD		Cisteamina 1350 mg TDD	Placebo (N=17)
	450 mg QD (N=11)	150 mg TID (N=15)	450 mg BID (N=15)	300 mg TID (N=16)	450 mg TID (N=15)	
Día 14 Cambio respecto al valor inicial (n)	10	12	11	10	14	15
Media (SD)	0.12 (2.045)	-1.24 (2.686)	-1.32 (2.298)	-0.98 (1.894)	0.33 (2.270)	-1.38 (2.291)
Mínimo, máximo	-1.6, 5.4	-7.7, 1.9	-3.9, 3.1	-4.4, 1.2	-3.0, 5.1	-6.0, 2.0
LSMD (cisteamina - placebo) (SE)	0.72 (0.94)	0.03 (0.85)	0.72 (0.88)	0.82 (0.91)	1.57 (0.82)	
95 % de CI de LSMD	-1.15, 2.59	-1.68, 1.73	-1.03, 2.46	-0.99, 2.63	-0.07, 3.21	
valor ^a p	0.4445	0.9753	0.4165	0.3683	0.0602	
LSMD (cisteamina QD/BID-TID) (SE)		0.69 (0.97)		-0.11 (0.97)		
Día 21 Cambio respecto al valor inicial (n)	10	13	12	10	13	14
Media (SD)	-1.22 (2.760)	-0.26 (1.639)	-1.04 (2.891)	-0.87 (1.677)	0.93 (2.348)	-0.18 (1.238)
Mínimo, máximo	-6.8, 2.9	-4.3, 1.4	-8.7, 3.0	-3.5, 1.6	-2.2, 5.0	-2.6, 2.1
LSMD	-1.56	0.05	-0.41	-0.24	0.99 (0.79)	
(cisteamina - placebo) (SE)	(0.88)	(0.79)	(0.80)	(0.86)		
95 % de CI de LSMD	-3.31, 0.19	-1.53, 1.63	-2.02, 1.19	-1.95, 1.47	-0.58, 2.55	
valor ^b p	0.0799	0.9511	0.6117	0.7802	0.2130	

BID = dos veces por día; CFU = unidades formadoras de colonias; CI = intervalo de confianza; ITT = intención de tratar; LSMD = diferencia de medias de mínimos cuadrados; MMRM = modelo mixto para medidas repetidas; QD = una vez por día; SD = desviación estándar; SE = error estándar;

TDD = dosis diaria total; TID = tres veces por día

Nota: Las muestras de esputo con una carga bacteriana gramnegativa total de 0 CFU/mL tuvieron el valor $\log_{10}$ transformado calculado como $\log_{10}(1) = 0$ y los resultados por encima del límite de cuantificación se establecen en el límite de cuantificación informado.

² = Los valores P, LSMD y 95 % de CI son a base de un modelo MMRM con una matriz de covarianza no estructurada, factores para el grupo de tratamiento (6 niveles: 450 mg QD, 150 mg TID, 450 mg BID, 300 mg TID, 450 mg TID y placebo), visita (2 niveles: Día 7 y Día 14), visita por interacción del grupo de tratamiento y la puntuación inicial como covariable continua. Se utilizó el método de Kenward y Roger para calcular los grados de libertad del denominador.

Día 14 PROM (escala de síntomas de infección respiratoria crónica - CRISS)

Mejoras significativas en PROM: Escala de síntomas de infección respiratoria crónica (CFRSD-CRISS)

	Placebo n=17	450 mg qd n=10	150 mg tid n=13	450 mg bid n=14	300 mg tid n=13	450 mg tid n=14
D0 media (SD)	48.5 (10.6)	48.9 (12.1)	47.5 (8.10)	54.3 (13.1)	51.0 (10.9)	56.1 (8.82)
D14 media (SD)	32.2 (14.2)	26.1 (12.6)	32.4 (13.3)	25.4 (15.5)	34.2 (15.0)	31.6 (14.0)
D14 Δ media inicial (SD)	-16.3 (15.0)	-24.3 (16.3)	-15.5 (12.4)	-28.1 (16.8)	-14.8 (8.53)	-23.9 (16.4)
D14 Δ media placebo (SD)		-9.0 (5.24)	0.8 (4.78) 0.87	-10.6 (4.94)	1.9 (4.90) 0.70	-4.8 (4.99)
valor p		0.090		0.035		0.34
<i>Reducción en la puntuación CRISS con placebo = MCID,</i>						
<i>Cisteamina 450 mg bid, reducción adicional de 10 puntos, p = 0.035</i>						

- 5 Cambio medio desde el valor inicial en CFRSD-CRISS: modelo MMRM lineal con datos observados (población ITT)

Visita	Cisteamina 450 mg TDD		Cisteamina 900 mg TDD		Cisteamina 1350 mg TDD	Placebo (N=17)
	450 mg QID (N=11)	150 mg TID (N=15)	450 mg BID (N=15)	300 mg TID (N=16)	450 mg TID (N=15)	
Inicial: Observado						
Media (SD)	48.9 (12.14)	47.5 (8.10)	54.3 (13.13)	51.0 (10.93)	56.1 (8.82)	48.5 (10.61)
Mínimo, máximo	29, 68	29, 59	37, 91	34, 68	37, 70	29, 68
Día 7 Cambio desde el valor inicial (n)	10	13	15	14	15	17
Media (SD)	-18.1 (10.19)	-11.9 (7.98)	-19.1 (10.65)	-10.5 (5.91)	-17.8 (12.67)	-16.4 (8.31)
Mínimo, máximo	-34, -3	-27, -3	-42, -8	-20, 0	-47, 0	-32, 0

LSMD (cisteamina - placebo) (SE)	-1.10 (3.55)	4.25 (3.28)	-0.78 (3.20)	6.48 (3.22)	1.11 (3.23)	
95% de CI de LSMD	-8.17, 5.97	-2.28, 10.78	-7.15, 5.59	0.08, 12.89	-5.33, 7.55	
valor ^a p	0.7569	0.1991	0.8081	0.0474	0.7324	
Día 14 Cambio respecto al valor inicial (n)	10	13	14	13	14	17
Media (SD)	-24.3 (16.35)	-15.5 (12.48)	-28.1 (16.88)	-14.8 (8.53)	-23.9 (16.41)	-16.3 (15.00)
Mínimo, máximo	-63, -5	-42, 0	-56, -3	-35, -3	-56, -3	-44, 16
LSMD (cisteamina - placebo) (SE)	-7.36 (5.46)	0.57 (5.04)	-9.85 (4.93)	2.32 (5.01)	-6.27 (4.96)	
95 % de CI de LSMD	-18.24, 3.51	-9.47, 10.62	-19.68, 0.02	-7.65, 12.30	-16.14, 3.60	
valor ^a p	0.1814	0.9098	0.0496	0.6439	0.2097	
LSMD (cisteamina QD/BID-TID) (SE)		-7.94 (5.76)		-12.17 (5.21)		
95 % de CI de LSMD		-19.41, 3.54		-22.55, 1.79		
valor ^a p		0.1725		0.0222		

² = Los valores P, LSMD y 95 % de CI son a base de un modelo MMRM con una matriz de covarianza no estructurada, factores para el grupo de tratamiento (6 niveles: 450 mg QD, 150 mg TID, 450 mg BID, 300 mg TID, 450 mg TID y placebo), visita (2 niveles: Día 7 y Día 14), y visita por interacción del grupo de tratamiento y la puntuación inicial como covariable continua. Se utilizó el método de Kenward y Roger para calcular los grados de libertad del denominador.

Día 14 Recuento de leucocitos en sangre ($\times 10^9/l$)

	Placebo n=17	450 mg qd n=10	150 mg tid n=13	450 mg bid n=14	300 mg tid n=13	450 mg tid n=14
D0 media (SD)	12.42 (4.19)	10.71 (3.26)	12.14 (3.92)	10.68 (2.76)	10.76 (3.40)	13.53 (3.32)
D 14 media (SD)	10.47 (4.29)	8.52 (2.97)	9.71 (5.13)	7.45 (2.06)	10.55 (4.07)	9.79 (2.53)
D14 Δ media inicial (SD)	-1.57 (4.71)	-2.22 (2.35)	-2.64 (3.91)	-3.41 (3.57)	-0.19 (3.83)	-4.06 (2.41)
D14 Δ media - placebo (SD)		-1.49 (1.20)	0.00 (1.16)	-2.43 (1.11)	-0.24 (1.19)	-1.11 (1.13)
valor p		0.22	1.00	0.033	0.84	0.33

- 5 La figura 1 ilustra el cambio en la carga bacteriana gramnegativa del esputo del paciente que se muestra en la tabla anterior a lo largo del tiempo. La figura 2 muestra la reducción significativa en la puntuación CRISS en el día 14 en comparación con la terapia estándar más placebo. También muestra cómo el ensayo clínico concuerda con estudios previamente validados que describen una reducción de -16 puntos en la puntuación CRISS en respuesta solo a la terapia estándar de atención durante exacerbaciones pulmonares agudas de la CF. Una dosis de 450 BID produjo una mejora significativa por encima y superior al placebo. También hubo
- 10 reducciones no significativas en CRISS para otras 450 dosis. Esta medida de resultado informada por el

paciente (PROM), que solicita un recuerdo de 24 horas de los síntomas del paciente, es la mejor para evaluar las mejoras clínicas en las exacerbaciones agudas. El PROM CFQR ilustrado en la Figura 3 tiene una recuperación más larga, pero aun así mostró mejoras no significativas en el puntaje anterior para 450 dosis, mayores para 450 BID.

5 Ejemplo 2

La figura 5 ilustra que se pueden seleccionar cepas no mucoides con la terapia de atención estándar más una dosis de 450 BID de cisteamina.

Los resultados proporcionados en la figura 5 se derivaron de un estudio que se ajusta al ensayo cuantitativo general descrito en J.Phycol. 13, 345-348 (1977) "Alcian Blue: A Quantitative Aqueous Assay for Algal Acid and Sulfated Polysaccharides"; J Ramus.

Curiosamente, como se ve en los resultados de la Figura 5, la producción de alginato/polisacárido extracelular en cepas mucoides también se ve inhibida por la exposición a la cisteamina.

Ejemplo 2

La figura 8 ilustra el aumento significativo en la zona de depuración y sensibilidad a las sulfonamidas en un aislado de *P. aeruginosa* de esputo con CF determinado mediante métodos de Kirby Bauer para la determinación de la sensibilidad del disco a los antibióticos (Hudzicki 2009, American Society for Microbiology) cuando se cultiva en agar Müller Hinton que contiene cisteamina en comparación con agar solo.

Ejemplo 3

Paciente probado con tratamiento combinado de 450 mg dos veces por día en combinación con antibióticos.

El paciente tenía esputo muy espeso/purulento. El esputo de este paciente respondió a la formulación de DPI de cisteamina al 5 %. La adición de ADNasa I (Pulmozyme) a concentración fisiológica no está teniendo efecto, pero este paciente ya está tomando Pulmozyme y recientemente le triplicaron la dosis. El esputo del paciente respondió a las pruebas in vitro con cisteamina (ver Figura 7). La respuesta del esputo se realizó de acuerdo con el método general descrito en EBioMedicine 2 (2015) 1507-1512 "Cysteamine as a Future Intervention in Cystic Fibrosis Against Current and Emerging Pathogens: A Patient based ex vivo Study Confirming its Antimicrobial and Mucoactive Potential in Sputum", Graham Devereux et al.

Las pruebas in vitro con cisteamina y diversos antibióticos mostraron una mayor sensibilidad con la combinación con diversos antibióticos y la dosis de 450 mg dos veces por día de cisteamina (ver Figura 8). Como resultado, se suspendió el régimen de ceftolozano + tazobactam, colomicina y Pulmozyme y se puso en un tratamiento de 14 días de cisteamina 450 mg BID (dos veces por día) con tobramicina y colomicina. El paciente fue dado de alta del hospital 3 días después.

Ejemplo 4

Todos los pacientes del ensayo CARE-CF-1 recibieron la terapia de atención estándar para el tratamiento de la exacerbación pulmonar, sin embargo, el régimen de antibióticos varía considerablemente entre los sitios y entre los pacientes y, como es de esperar, los pacientes a menudo reciben múltiples antibióticos como parte del estándar de atención. La figura 9 es un análisis post-hoc de los datos del ensayo que examina el impacto en la puntuación CRISS de los pacientes en tratamientos de 450 BID o 300 TID con una selección de antibióticos concomitantes (donde el número de pacientes por protocolo que reciben este antibiótico en este régimen de concomitación = $n > 3$). Esto se realizó para examinar si alguna combinación específica de cisteamina con antibióticos parece ser particularmente beneficiosa o podría estar contraindicada en términos del impacto en CRISS. En todos los regímenes de tratamiento con cisteamina, los pacientes que no recibieron azitromicina obtuvieron resultados significativamente mejores que el placebo (aunque no hubo ningún efecto perjudicial de la coterapia con azitromicina). Esta figura ilustra, al igual que con otros resultados, que el régimen de 450 dosis, incluidas 450 BID, mostró mejoras no significativas en CRISS con todos los antibióticos examinados en comparación con el grupo placebo. No hubo reducciones significativas específicas de antibióticos en CRISS para ningún régimen de dosis.

Discusión/Conclusiones

La cisteamina tiene efectos significativos por sí sola y se utiliza como complemento al tratamiento de exacerbaciones.

La dosis óptima con base en CRISS y WCC es de 450 mg BID.

Respaldado por tendencias concordantes en CFQ-R, FEV1 (datos no presentados)

Parece ser seguro y razonablemente bien tolerado.

Referencias

- Bals R, Hubert D, Tümmler B. Antibiotic treatment of CF lung disease: From bench to bedside. *J Cystic Fibrosis* 2011; 10 Suppl 2: S146-S151.
- 5 Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L, Levtschenko E. Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discovery Today* 2013, 18; 15/16: 785-92.
- Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, et al. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121:64-72.
- Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62:360-367.
- 10 Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:378-386.
- Giwercman B, Lambert PA, Rosdahl VT, Shand GH, Hoiby N. Rapid emergence of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients due to in vivo selection of stable partially derepressed B-lactamase producing strains. *J Antimicrobial Chem* 1990; 26: 247-59.
- 15 Hegarty M, MacDonald J, Watter P, Wilson C. Quality of life in young people with cystic fibrosis: effects of hospitalization, age and gender, and differences in parent/child perceptions. *Child: Care, Health Develop* 2009; 35:462-468.
- Hoiby N. New antimicrobials in the management of cystic fibrosis. *J Antimicrobial Chem*, 2002; 49:235-238.
- Hudzicki Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol, American Society for Microbiology, 2009; 1-23
- 20 Koch C, Pedersen S, Jensen E, et al. Retrospective clinical study of hypersensitivity reactions to aztreonam and six other beta-lactam antibiotics in cystic fibrosis patients receiving multiple treatment courses. *Rev Infect Dis* 1991;13:S608-11.
- Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blazquez J. High frequency of hypermutatable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 288:1251-3.
- 25 Pitt TL, Sparrow M, Warner M, Stefanidou M. Survey of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. *Thorax* 2003;58:794-6.
- Pleasant R, Samuelson W. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994;106:1124-8.
- Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:627-632.
- 30 Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, et al. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:393-400.
- Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2007; 358:135-8.
- UK CF Registry, Annual Data Report 2014 <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/598466/annual-data-report-2013-jul14.pdf>
- 35 Wills R, Henry RL, J Francis. Antibiotic hypersensitivity reactions in cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1998;43:325-9.

REIVINDICACIONES

1. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso en un método de tratamiento de una enfermedad pulmonar, comprendiendo el método administrar a un paciente que la necesita cisteamina dos veces por día en dos subdosis, cada subdosis en el intervalo de 400 a 1000 mg.
2. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina que comprende cisteamina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento es de exacerbaciones pulmonares en fibrosis quística.
3. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad pulmonar es una infección bacteriana del pulmón o una enfermedad respiratoria del pulmón.
4. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad es: asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección pulmonar bacteriana aguda y crónica, lesión pulmonar aguda, enfisema, bronquiectasia incluyendo bronquiectasia no relacionada con CF, influenza o cualquier combinación de estas.
5. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la dosis diaria total está en el intervalo: a) 800 a 1000 mg; o b) 850-950 mg.
6. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la dosis diaria total se administra en subdosis divididas iguales.
7. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la dosis diaria total es de 900 mg administrada dos veces por día como dos subdosis de 450 mg cada una.
8. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la dosis se administra con una diferencia de 8-12 horas.
9. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la dosis se administra con 12 horas de diferencia.
10. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la cisteamina se administra como una dosis oral.
11. Cisteamina, una formulación farmacéutica que comprende cisteamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la dosis oral es: a) un líquido; o b) un sólido.
12. Una sal farmacéuticamente aceptable de cisteamina para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la sal es bitartrato de cisteamina.
13. Una formulación farmacéutica que comprende cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que comprende además uno o más seleccionados de la lista: portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y agentes antimicrobianos.
14. Una formulación farmacéutica que comprende cisteamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el uso es una terapia complementaria.

Figura 1

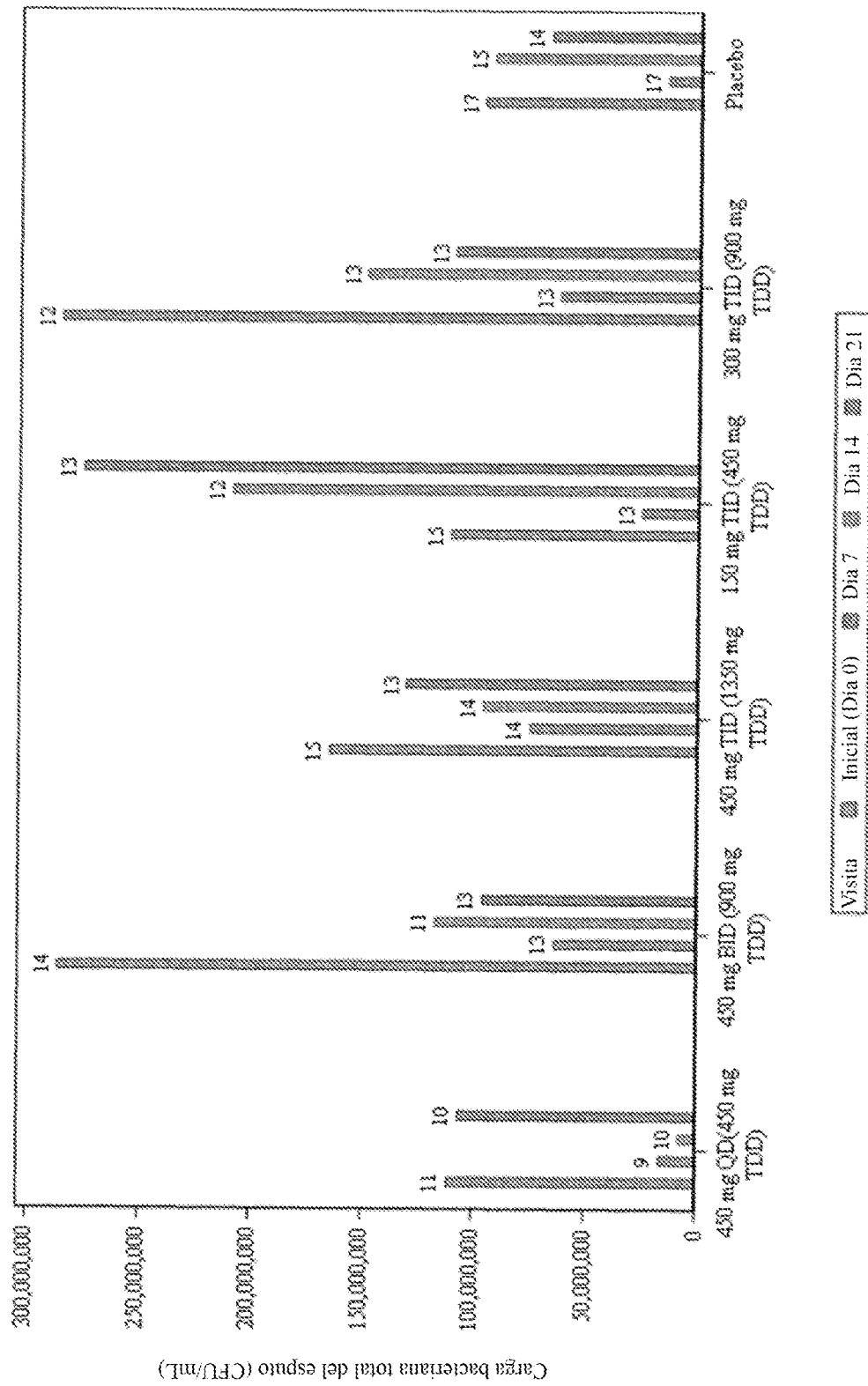


Figura 2

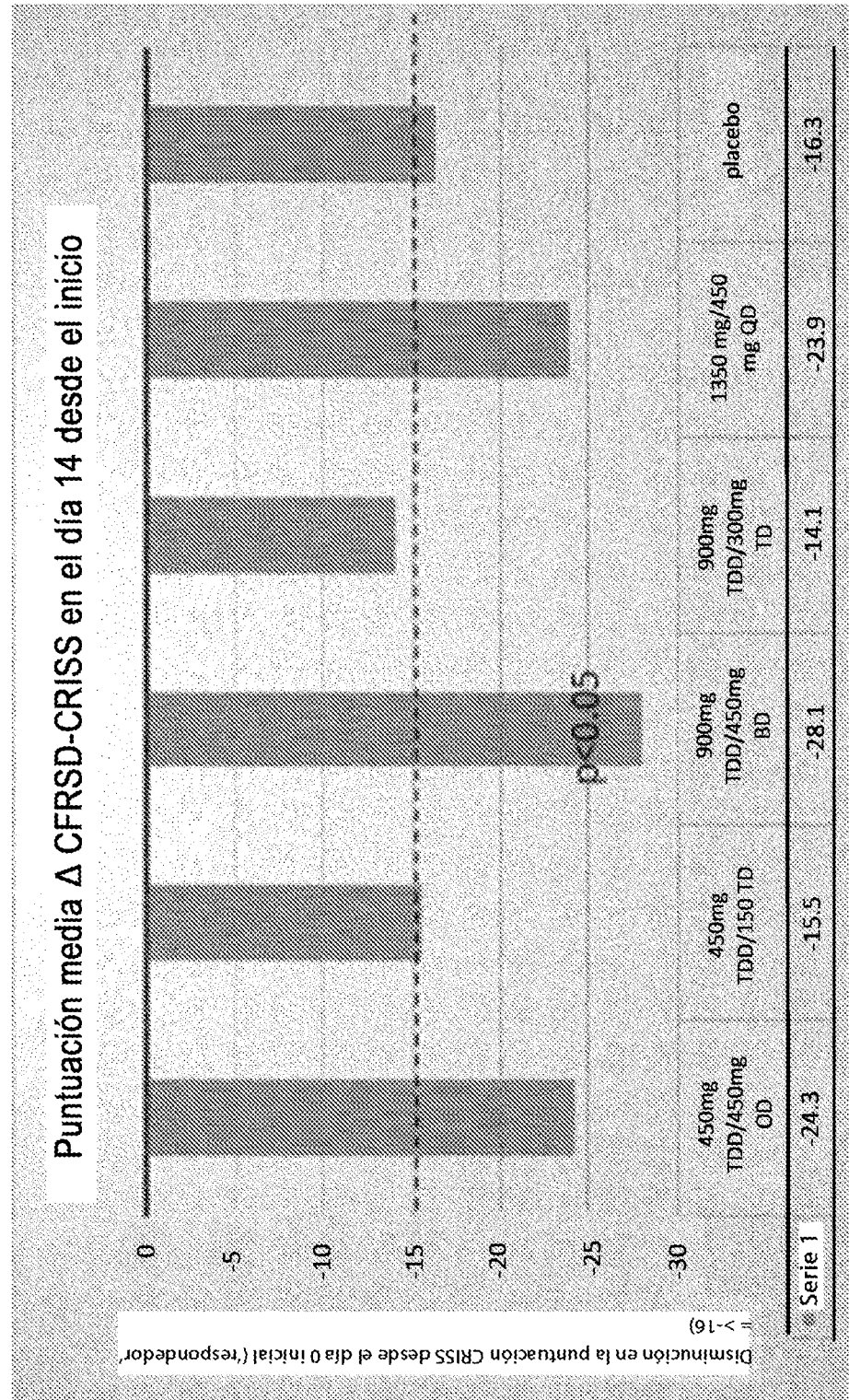


Figura 3

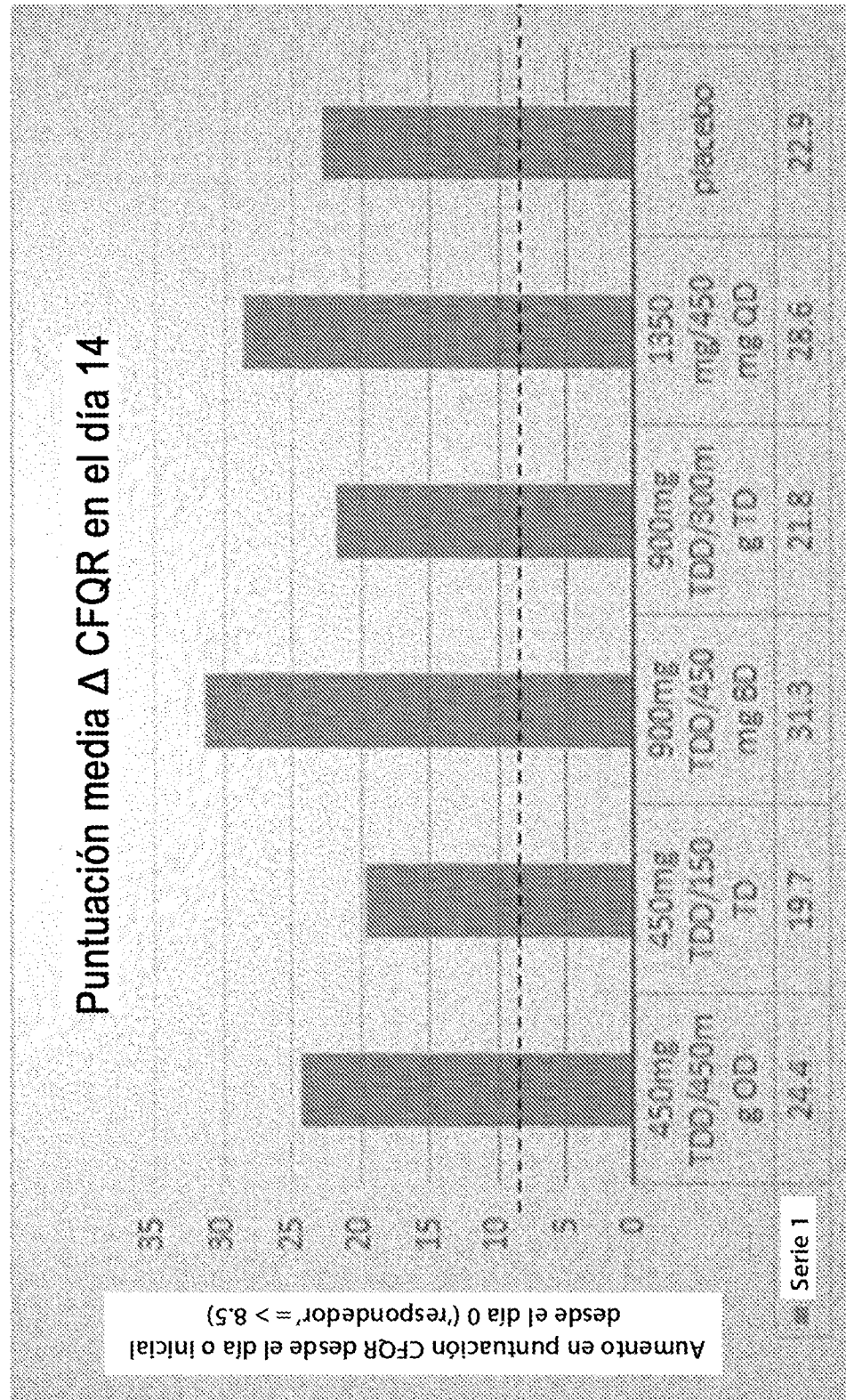


Figura 4

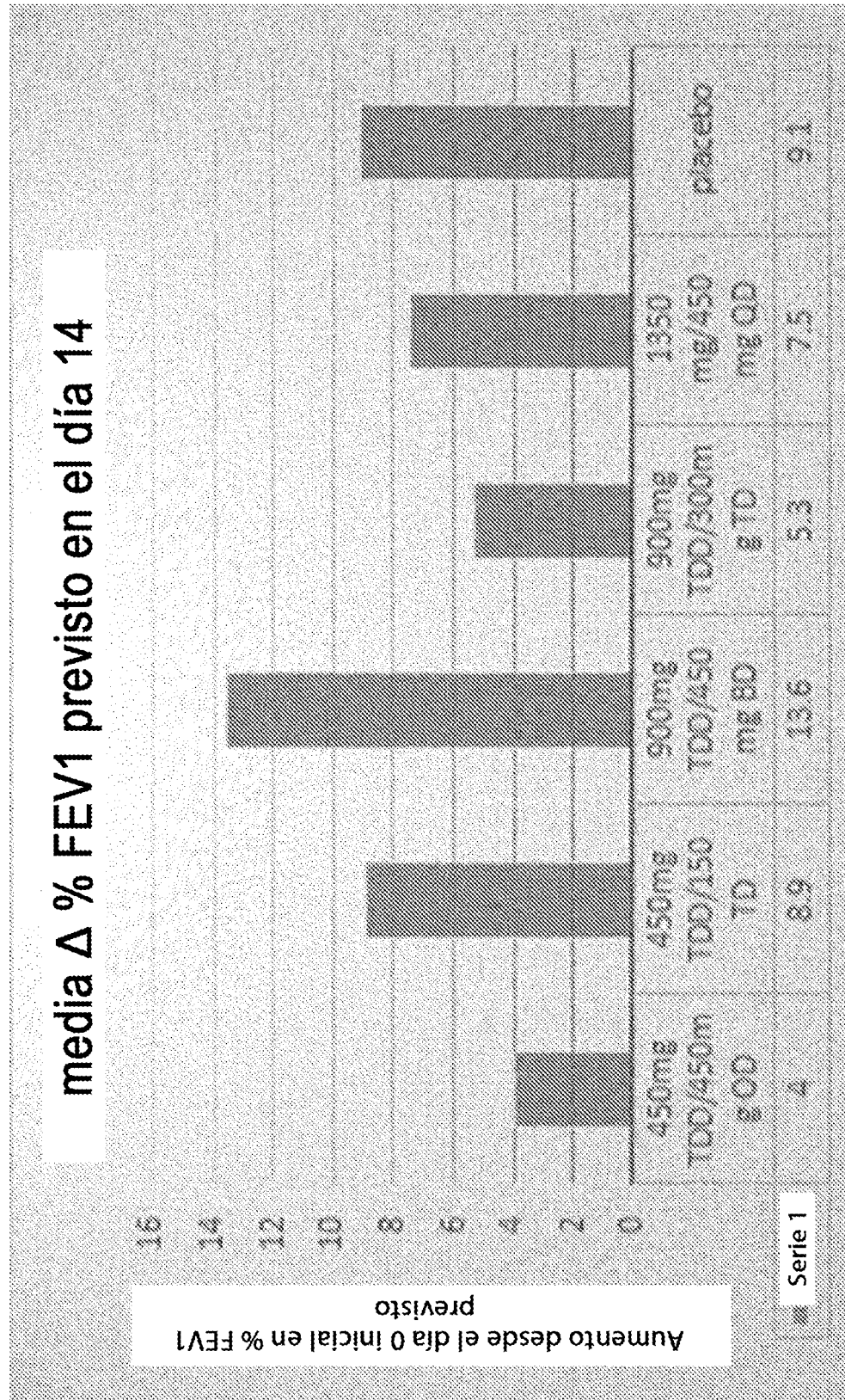


Fig. 5 producción de alginato mostrando la eficacia de la dosis dos veces por día

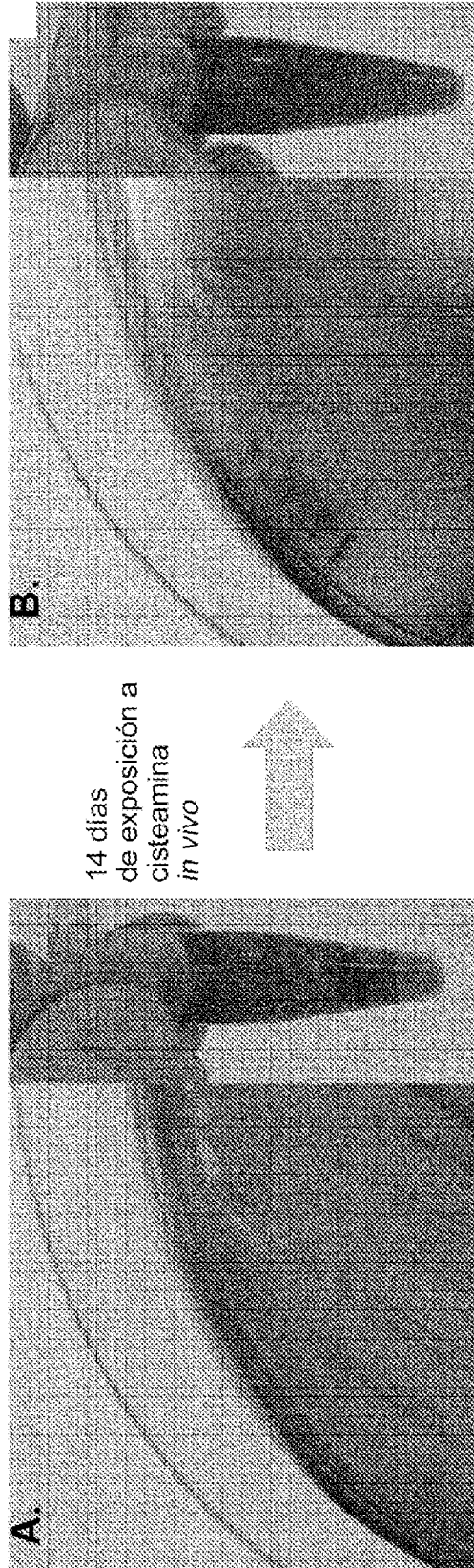


Figura 6

Resultados

Mejoras en dominios CFRSD-CRISS el día 14 en comparación con placebo

	Dosis	media Δ (95 % de CI)	
Febрил	450mg qd	-0.5 (-0.9, -0.1)	0.016
	450mg bid	-0.4 (-0.7, 0.0)	0.043
	450mg tid	-0.5 (-0.9, -0.1)	0.010
Presión en el pecho	450mg qd	-0.5, (-1.1, 0.2)	0.1633
	450mg bid	-0.6 (-1.2, 0.0)	0.038
	450mg tid	-0.7 (-1.3, -0.1)	0.025
Cansancio	450mg qd	-0.6 (-1.3, 0.2)	0.1322
	450mg bid	-0.6 (-1.3, 0.0)	0.059
	450mg tid	0.2 (-0.5, 0.9)	0.5264

Figura 7

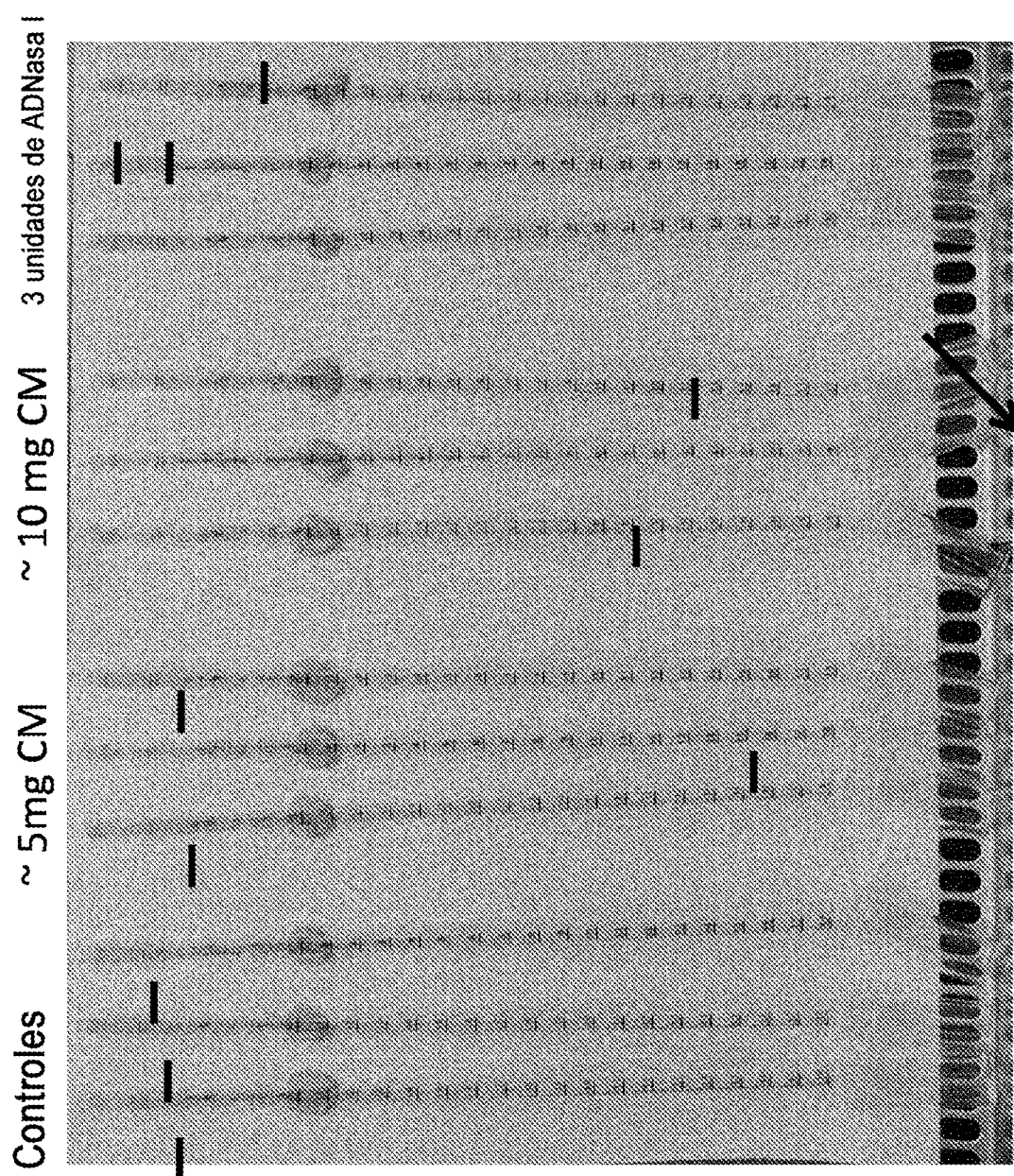


Figura 8

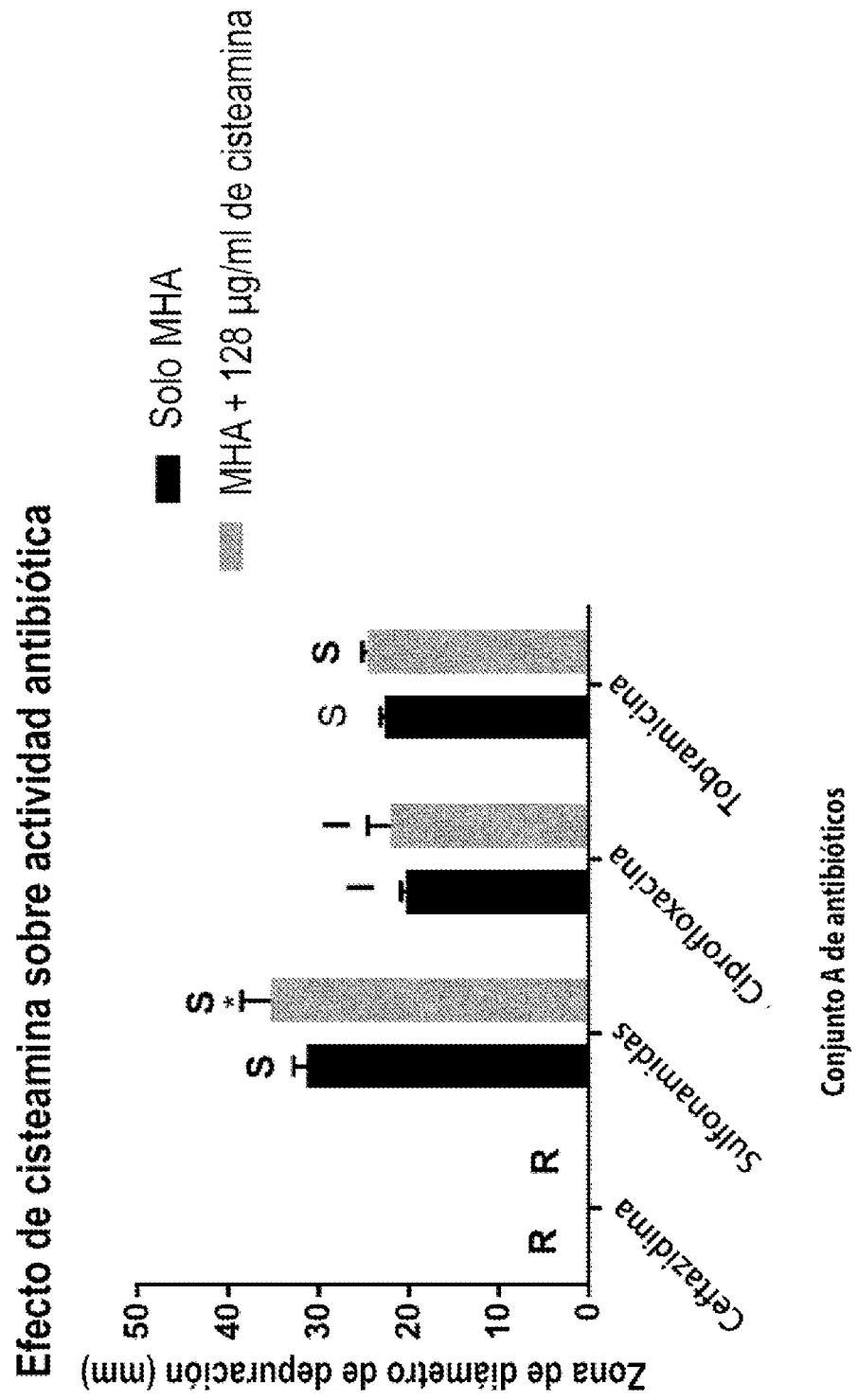


Figura 9

