

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 879 810**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 31/145** (2006.01)  
**A61P 33/06** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 39/02** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2017** **PCT/EP2017/055964**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017** **WO17157922**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2017** **E 17712937 (6)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.06.2021** **EP 3429565**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende cisteamina o una sal de ella**

30 Prioridad:

**18.03.2016 IT UA20161799**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.11.2021**

73 Titular/es:

**RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E  
FARMACEUTICA SPA (100.0%)  
Via M. Civitali 1  
20148 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**GAZZANIGA, ANDREA;  
CEREA, MATTEO;  
MARONI, ALESSANDRA y  
BARCHIELLI, MARCO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 879 810 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

Composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende cisteamina o una sal de ella

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación prolongada, en particular en la forma de unidades múltiples que comprenden cisteamina o sales de ella, preferiblemente bitartrato de cisteamina.

- 5 La cisteamina es un ingrediente activo aprobado para el tratamiento de cistinosis. La cisteamina es la forma reducida de cistamina.

La cistinosis es una enfermedad rara recesiva autosómica, asociada con un error congénito del metabolismo. En particular, la cistinosis es una enfermedad que afecta el metabolismo del aminoácido con azufre cistina, que es obtenido por la reacción oxidativa entre dos moléculas de cisteína. Debido a la falla del sistema de transporte de cistina fuera de los lisosomas, ocurre una acumulación de cistina intralisosómica.

- 10

La cistina se acumula en lisosomas en la forma de cristales, lo cual interfiere con el funcionamiento de casi todos los órganos: los primeros órganos interesados son usualmente los riñones y los ojos, y a continuación también el hígado, la médula ósea, mucosa rectal, nodos de linfa, tiroides, páncreas y gónadas.

- 15 Existen tres formas clínicas de cistinosis: infantil o nefropática, tardía y benigna. La cistinosis infantil o nefropática es la forma más frecuente (aproximadamente 95 % de los casos) y severa de cistinosis. En la cistinosis infantil, los síntomas aparecen entre el sexto y el decimoctavo meses de vida. Los primeros síntomas en tornarse aparentes son anorexia, vómito, sed y micción excesivas, dificultad de crecimiento, raquitismo y episodios de deshidratación.

La cistinosis infantil, si no es tratada adecuadamente, se desarrolla en falla renal y requiere trasplante de riñón.

- 20 En nuestros días, el tratamiento específico de cistinosis nefropática involucra el uso de bitartrato de cisteamina, que es efectivo en la disminución de los niveles intracelulares de cistina, reduciendo por ello la tasa de progresión de la falla renal en niños.

El mecanismo de acción de bitartrato de cisteamina se basa en su reacción con cistina para formar un disulfuro mixto de cisteamina y cisteína. Este disulfuro mixto es por ello extraído de las células por el sistema de transporte del aminoácido lisina. Por ello, la cantidad de cistina en los órganos es reducida y los daños a los órganos son limitados.

- 25 Para el tratamiento de la cistinosis nefropática, un producto medicinal que contiene bitartrato de cisteamina es conocido bajo el nombre comercial CISTAGON® y toma la forma de cápsulas de 50 y 150 mg (como base cisteamina libre) de liberación inmediata, para administración oral 4 veces por día.

- 30 La necesidad de administrar el fármaco 4 veces por día a intervalos regulares de 6 horas es una gran limitación de la forma de dosificación de liberación inmediata, puesto que es incómoda para el paciente, especialmente en el tratamiento pediátrico, y causa hipergastrinemia y consecuentes desórdenes gastrointestinales.

Además, la cisteamina está bajo estudio para el tratamiento de otras patologías tales como fibrosis quística, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Huntington, malaria y cáncer.

La formulación de cisteamina, cistamina o sales de ellas, es un problema técnico de difícil superación, debido a los rasgos organolépticos y químicos-físicos del ingrediente activo y rasgos farmacocinética de las mismas.

- 35 En efecto, la cisteamina es una molécula de un olor y sabor desagradables, que es absorbida casi exclusivamente en el intestino pequeño próximo. Además, la dosificación que debe administrarse para el tratamiento de cistinosis es elevada, igual a 1.30 g/m<sup>2</sup> por día en pacientes por debajo de 12 años, hasta 2 g por día en pacientes con más de 12 años o que pesan más de 50 kg. Dichas dosificaciones de base cisteamina libre corresponden a 3.83 g/m<sup>2</sup> de bitartrato por día para la dosificación pediátrica y a 5.89 g de bitartrato por día para el adolescente/adulto. Recientemente, en EE.UU. y en Europa, se ha puesto en el mercado el producto medicinal PROCYSBI® para el tratamiento de cistinosis. PROCYSBI® es una composición farmacéutica gastro-resistente en la forma de cápsula, que contiene bitartrato de cisteamina en una cantidad igual a 25 o 75 mg como base libre.

- 40 Esta formulación gastro-resistente es divulgada en los documentos US 8,026,284 (The Regents of the University of California) y US 9,173,851 (Raptor Pharmaceuticals, Inc.).

- 45 De acuerdo con publicaciones de la literatura [Gangoiti et al., British Journal of Clinical Pharmacology, 70(3), 376-382 (2010) y Langman et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 7, 1-9 (2012)], la formulación gastro-resistente reduce los efectos secundarios asociados con irritabilidad gástrica, y permite incrementar la dosificación individual administrada y reducir la frecuencia de administración a dos veces por día. Sin embargo, sobre la base de datos farmacocinéticos, puede notarse cómo la forma gastro-resistente de dosificación muestra valores individuales de C<sub>max</sub> mucho más altos, con un prolongado efecto de meseta comparado con una forma de dosificación de liberación inmediata. Por ello, la forma gastro-resistente de dosificación no permite evitar, en verdad incrementa, los efectos secundarios asociados con el efecto de pico mayor de C<sub>max</sub>, tal como la excreción de compuestos azufrados a través de la respiración y sudoración.

- 50

Además, en la forma gastro-resistente de dosificación el inicio de liberación del ingrediente activo depende del pH y por ello depende del altamente variable tiempo de residencia gástrica, sobre la base del tipo de alimento consumido, especialmente en administración pediátrica que necesita la ingesta simultánea de bebidas y/o alimentos adecuados.

5 Por ello, existe todavía la necesidad de una forma de dosificación de cisteamina administrable dos veces por día, pero con una liberación prolongada que permita mantener por un tiempo adecuadamente largo, un nivel efectivo de concentración del ingrediente activo, sin un efecto de pico y que garantice menor variabilidad en el perfil de liberación.

10 Por ello, el problema técnico que debe resolverse mediante la presente invención es el de la obtención de una forma de dosificación de cisteamina que tenga un buen efecto de enmascaramiento del sabor, garantice una prolongada adsorción del ingrediente activo y permita la administración dos veces por día, sin limitaciones asociadas a los efectos de pico.

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente una forma de dosificación de liberación prolongada, que comprende cisteamina, cistamina o una sal de ellas, en particular la sal bitartrato de cisteamina, que supera las limitaciones de las formas farmacéuticas que comprenden dichos ingredientes activos conocidos en la técnica

15 Por ello, un objetivo de la presente invención es una forma de dosificación de unidad múltiple, de liberación prolongada, preferiblemente en la forma de pellas, de cisteamina, cistamina o sales de ellas farmacéuticamente aceptables, consistente en un núcleo hecho esencialmente de cisteamina, cistamina o sales de ellas farmacéuticamente aceptables y un excipiente seleccionado de entre celulosa microcristalina, almidón, hipromelosa o crospovidona, sobre el cual se aplica un recubrimiento no gastro-resistente.

20 Dicha forma de dosificación resuelve el problema técnico ilustrado anteriormente, dado que suministra un tiempo de retardo, con objeto de evitar la liberación inmediata del ingrediente activo, y propiedades de bioadhesión, que permiten incrementar el tiempo de tránsito en el tracto gastro-duodenal de máxima absorción del ingrediente activo, evitando elevadas concentraciones de pico.

25 Las formas de dosificación de unidad múltiple son minicomprimidos, pellas, granulados, cristales, etc. La forma de dosificación de unidad múltiple de la presente invención es una forma de dosificación en pella.

30 Las pellas de acuerdo con la presente invención son pequeñas unidades sólidas esféricas o semiesféricas que fluyen libremente. Preferiblemente son obtenidas mediante extrusión y esferonización de acuerdo con técnicas estándar y consisten en un núcleo, hecho esencialmente del ingrediente activo y excipientes, sobre el cual se aplica un recubrimiento con tal solubilidad no dependiente del pH, de modo que se obtiene una forma de dosificación no gastro-resistente.

El ingrediente activo es cisteamina o cistamina o una sal de ellas farmacéuticamente aceptable, preferiblemente bitartrato de cisteamina.

35 Cualquier excipiente que suministre suficientes propiedades de esferonización de las mezclas, puede ser adecuado para la preparación de pellas que tienen una elevada cantidad de ingrediente activo de acuerdo con la presente invención.

Como excipientes se usan celulosa microcristalina, almidón, hipromelosa, crospovidona. Un agente de esferonización particularmente preferido es celulosa microcristalina.

40 La cantidad relativa de agente de esferonización es calculada como relación en peso con el ingrediente activo. Generalmente la relación en peso de ingrediente activo:agente de esferonización está entre 70:30 y 90:10, preferiblemente 80:20.

La relación 80:20 es la óptima para tener un elevado contenido de ingrediente activo y una buena estabilidad física de la forma de dosificación.

Las pellas de acuerdo con la presente invención tienen un tamaño de partícula entre 700 µm y 1400 µm.

45 También se divulga una técnica alternativa para la preparación de pellas, es la técnica que cuida de la deposición en capas del ingrediente activo en solución, suspensión en solvente adecuado o suspensión en vehículos líquidos o directamente como polvo, sobre núcleos de material inerte, tales como por ejemplo azúcar, almidón o derivados de celulosa. La realización de una capa de ingrediente activo mecánicamente resistente, sobre núcleos es posibilitada por la presencia de excipientes adecuados, capaces de fijar el ingrediente activo sobre su superficie, tales como povidona, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, azúcares o cualquier otro material con propiedades adhesivas  
50 adecuadas. Las formas farmacéuticas de unidad múltiple, es decir pellas, de acuerdo con la presente invención tienen un recubrimiento no gastro-resistente, que es su rasgo característico principal.

Dicho recubrimiento es hecho principalmente de un material no hidrosoluble o de un material que tiene una solubilidad en agua no dependiente del pH, opcionalmente en mezcla con uno o más componentes seleccionados de entre plastificantes, agentes antiadherencia y agentes de canalización.

- Son ejemplos de materiales adecuados polivinil acetato; etil celulosa; acetato de celulosa; derivados acrílicos insolubles tales como poli(cloruro de etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonio etil metacrilato) 1:2:0.1 (comercializado por ejemplo bajo el nombre Eudragit® RS), poli(cloruro de etil acrilato-co-metilmetacrilato-co-trimetilamonioetilmetacrilato) 1:2:0.2 (comercializado por ejemplo bajo el nombre Eudragit® RL), y poli(etilacrilato-co-metilmetacrilato) 2:1 (comercializado por ejemplo bajo el nombre Eudragit® NE y Eudragit® NM); hidroxipropil metilcelulosa (HPMC, comercializado por ejemplo bajo el nombre Methocel, Colorcon); hidroxipropil celulosa (comercializado por ejemplo bajo el nombre Klucel, Ashland); hidroxietil celulosa (comercializado por ejemplo bajo el nombre Natrosol, Ashland); polivinil alcohol (PVA, comercializado por ejemplo bajo el nombre Gohsenol, Harke); óxido de polietileno (PEO, comercializado por ejemplo bajo el nombre Polyox, DOW).
- Preferiblemente se usan polivinil acetato o etil celulosa, incluso más preferiblemente polivinil acetato.
- Si es necesario, el plastificante es seleccionado de entre propilen glicol (PG), trietil citrato (TEC), acetil tributil citrato (ATBC), acetil trietil citrato (ATEC), bencil benzoato, aceite de ricino, clorobutanol, monoglicéridos diacetilados, dibutilsebacato (DBS), dietil ftalato, glicerina, manitol, polietilen glicol (PEG), polietilen glicol monometil éter, pululano, sorbitol, solución de sorbitol sorbitano, triacetina, tributil citrato (TBC), vitamina E. Preferiblemente se usa propilen glicol.
- El agente no adherente preferido es talco.
- El agente de canalización es seleccionado usualmente de entre materiales hidrosolubles compatibles con el polímero de control, tales como por ejemplo copolímero de polivinil alcohol-polietilen glicol, hidroxipropil metilcelulosa, azúcares, sales.
- Donde el recubrimiento es hecho de polivinil acetato, para una compatibilidad óptima se prefiere usar un copolímero de polivinil alcohol-polietilen glicol como agente de canalización (por ejemplo Kollicoat®IR).
- El recubrimiento en la forma de dosificación de la presente invención es obtenido mediante atomización de una dispersión acuosa homogénea del material no hidrosoluble o que tiene una solubilidad en agua no dependiente del pH, y de cualesquier componentes adicionales.
- La dispersión es atomizada por ejemplo sobre los núcleos obtenidos mediante extrusión y esferonización, en una cantidad adecuada para obtener espesores de recubrimiento, dependiendo de la formulación seleccionada, entre 10 y 150 µm y preferiblemente 15 y 50 µm. Dichos espesores corresponden a los valores de ganancia de peso de los núcleos, entre 10 % y 60 % y preferiblemente entre 15 % y 30 %. Estos espesores permiten la obtención de un recubrimiento adecuado para la liberación deseada.
- Las formas de dosificación de unidad múltiple de la presente invención, gracias a su recubrimiento no gastro-resistente que tiene los rasgos ilustrados hasta ahora, tienen una liberación caracterizada por un tiempo de retardo de aproximadamente 15-30 minutos, útil para evitar la liberación durante la mezcla con el alimento, si es necesario, antes de la administración a los pacientes, en especial a los pediátricos. Por la misma razón, las formas de dosificación permiten también la liberación de la mayoría del ingrediente activo en el intestino pequeño próximo, donde la absorción es óptima. La forma de dosificación divulgada permite la modulación del perfil de disolución, con objeto de habilitar la administración de la dosificación terapéutica de cisteamina a intervalos de 12 horas (dos veces por día), sin los efectos secundarios asociados al elevado  $C_{max}$  del ingrediente activo. Por ello, un objetivo adicional de la presente invención es una forma de dosificación de unidad múltiple prolongada de cisteamina, cistamina o una sal farmacéuticamente aceptable de ellas, de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de cistinosis, fibrosis quística, enfermedades neurodegenerativas, malaria o cáncer, mediante administración del ingrediente activo una vez o dos veces por día.
- Se prefiere particularmente el uso pediátrico de dicha forma de dosificación.
- En los siguientes ejemplos y figuras se muestran en detalle los rasgos de la forma de dosificación en pellas de acuerdo con la presente invención.
- Breve descripción de las figuras
- Figura 1 - análisis de tamaño de partícula de pellas no recubiertas
- Figura 2 - perfiles de liberación de pellas recubiertas con Kollicoat®SR30D y propilen glicol
- Figura 3 - perfiles de liberación de pellas recubiertas con Kollicoat®SR30D, propilen glicol y Kollicoat®IR
- Figura 4 - perfil de liberación de pellas recubiertas con Kollicoat®SR30D, propilen glicol y 5 % de Kollicoat®IR
- Figura 5 - perfil de liberación de pellas recubiertas con Kollicoat®SR30D, propilen glicol y 7.5 % de Kollicoat®IR
- Figura 6 - perfiles de liberación de pellas recubiertas con Kollicoat®SR30D, propilen glicol y diferentes proporciones de Kollicoat®IR

Figura 7 - perfiles de liberación de pellas recubiertas con etilcelulosa y 10 % de HPMC

Figura 8 - perfiles de liberación de pellas recubiertas con etilcelulosa y 15 % de HPMC

Figura 9 - perfiles de liberación de pellas recubiertas con Kollicoat®SR30D y trietil citrato

5 Con objeto de ilustrar mejor la presente invención, sin embargo sin limitarse a ella, y para suministrar una descripción detallada de las figuras, se dan ahora los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

##### Preparación de pellas mediante extrusión y esferonización

10 Se prepararon 3 lotes de 1.5 kg y para cada lote se prepararon 3 sublotes de 500 g de polvos. Se mezclaron y amasaron las cantidades pesadas de polvos de bitartrato de cisteamina y celulosa microcristalina (balanza modelo 440-490, Kern) con agua destilada, usando una máquina de sobremesa para amasar (modelo Chef KM001, Kenwood).

El proceso de extrusión fue ejecutado a través de un extrusor radial (Nica E 140, GEA) equipado con un troquel de 1 mm de espesor, dotado con huecos redondos de 1 mm de diámetro. Se ajustó la rata de alimentación (alimentador) a 90 rpm mientras se ajustó la rata de rotación de la cabeza de extrusión (impulsor) a 70 rpm.

15 El producto extrudido fue procesado a 700 rpm en un esferonizador equipado con una placa estriada de 64 cm de diámetro (Nica S 450, GEA). Los tiempos de esferonización fueron ajustados a 5 minutos.

Se secaron las pellas en un horno a 40 °C durante 48 horas.

En la figura 1 se muestran los análisis de tamaño de partícula de los 3 lotes de las pellas no recubiertas resultantes.

Se mezclaron las pellas resultantes de los respectivos sublotes, antes de soportar un proceso de cribado con objeto de seleccionar el producto con un tamaño de partícula entre 710 y 1180 µm.

20 Se empacaron las pellas en bolsa doble de polietileno y se almacenaron lejos de la luz a temperatura ambiente; en la bolsa exterior se añadieron 5 bolsas de desecante (Minipack®, 1 g).

La siguiente es la composición cualicuantitativa de las pellas resultantes:

|                            |      |
|----------------------------|------|
| - Cisteamina               | 80 % |
| - Celulosa microcristalina | 20 % |

Agua destilada usada para la mezcla: 30 % comparada con el peso del polvo.

#### 25 Ejemplo 2

##### Recubrimiento de pella con dispersión de polivinil acetato

El recubrimiento de pella fue ejecutado operando un lecho fluido de atomización de fondo (GPCG 1.1, Glatt) atomizando dispersiones poliméricas acuosas de polivinil acetato (Kollicoat®SR30D).

30 En todas las formulaciones de recubrimiento se usó como plastificante 10 % de propilen glicol, calculado sobre la base de la cantidad de polivinil acetato en la formulación. Como agente de canalización se usó un copolímero de polivinil alcohol-polietilen glicol (Kollicoat® IR) en proporciones de 5 %, 7.5 % y 10 %, calculado sobre la base de la cantidad de polímero de recubrimiento.

##### Dispersión de polivinil acetato

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Kollicoat® SR30D | 266.5 g (46.84 % p/p) |
| Propilen glicol  | 8.0 g (1.40 % p/p)    |
| Talco            | 28.0 g (4.92 % p/p)   |
| Agua destilada   | 266.5 g (46.84 % p/p) |

## ES 2 879 810 T3

|       |                 |
|-------|-----------------|
| Total | 569.0 g (100 %) |
|-------|-----------------|

- 5 Se diluyó propilen glicol con 116.5 g de agua destilada en un vaso, antes de incorporarlo a la dispersión de Kollicoat® SR30D. Se homogeneizó el talco con el resto de agua (150 ml) en un vaso separado usando el ultraturrax (20000 rpm durante 3 minutos). Finalmente se mezclaron las dos dispersiones mediante agitación magnética hasta que se obtuvo una dispersión homogénea (aproximadamente 5 minutos). Durante el proceso de recubrimiento, se mantuvo bajo agitación constante con una barra de agitación magnética el sistema de recubrimiento de película.

Para el recubrimiento se usaron 500 g de pellas.

Los parámetros del proceso de recubrimiento son los siguientes:

| Parámetros de proceso               | Calentamiento | Atomización | Secado |
|-------------------------------------|---------------|-------------|--------|
| Tiempo (min)                        | 10            | 90-120      | 10     |
| Temperatura de aire de entrada (°C) | 35            | 39-41       | 38-40  |
| Temperatura de producto (°C)        | 33            | 33-38       | 32-35  |
| Temperatura de aire de salida (°C)  |               | 33-38       |        |
| Volumen de aire de entrada (m³/h)   |               | 70          | 70     |
| Presión del producto (P)            |               | 2000        | 2000   |
| Presión de atomización (bar)        |               | 2.0         |        |
| Posición de la bomba                |               | 4-10        |        |

- 10 Después de la atomización, se colectaron muestras de producto recubierto con aproximadamente 250 y 500 g de dispersión de recubrimiento de película.

Se empacaron las pellas recubiertas en bolsa doble de polietileno. En la bolsa exterior se añadieron 5 bolsas de desecante (Minipack®, 1 g). Las pellas empacadas de esta manera fueron almacenadas lejos de la luz a temperatura ambiente.

- 15 Dispersiones de polivinil acetato y agente de canalización (Kollicoat® IR)

Se prepararon las siguientes dispersiones:

Dispersión con 5 % de Kollicoat®IR

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Kollicoat® SR30D | 266.5 g (46.84 % p/p) |
| Propilen glicol  | 8.0 g (1.40 % p/p)    |
| Kollicoat® IR    | 4.0 g (0.70 % p/p)    |
| Talco            | 28.0 g (4.92 % p/p)   |
| Agua destilada   | 262.5 g (46.14 % p/p) |
| Total            | 569.0 g (100 %)       |

## ES 2 879 810 T3

Dispersión con 7.5 % de Kollicoat®IR

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Kollicoat® SR30D | 266.5 g (46.84 % p/p) |
| Propilen glicol  | 8.0 g (1.40 % p/p)    |
| Kollicoat® IR    | 6.0 g (1.05 % p/p)    |
| Talco            | 28.0 g (4.92 % p/p)   |
| Agua destilada   | 260.5 g (45.78 % p/p) |
| Total            | 569.0 g (100 %)       |

Dispersión con 10 % de Kollicoat®IR

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Kollicoat® SR30D | 266.5 g (46.84 % p/p) |
| Propilen glicol  | 8.0 g (1.40 % p/p)    |
| Kollicoat® IR    | 8.0 g (1.40 % p/p)    |
| Talco            | 28.0 g (4.92 % p/p)   |
| Agua destilada   | 258.5 g (45.44 % p/p) |
| Total            | 569.0 g (100 %)       |

- 5 En dos vasos separados se dispersaron Kollicoat®IR (80 g de agua destilada) y propilen glicol (60 g de agua destilada). Luego se combinaron las preparaciones con la dispersión de Kollicoat®SR30D mediante mezcla por agitación magnética. Se homogeneizó el talco con el resto de agua en un vaso separado utilizando el homogeneizador Ultraturrax (20000 rpm durante 3 min) y se añadió a la dispersión polimérica. Se mantuvo el sistema de recubrimiento de película bajo agitación magnética constante hasta que se obtuvo una dispersión homogénea (aproximadamente 10 minutos).

Las pellas fueron recubiertas en un lecho fluido por atomización de fondo (Glatt GmbH, modelo GPCG 1.1). Para recubrimiento se usaron 500 g de pellas. Se colectaron porciones de producto recubierto después de la atomización de 250, 375 y 500 g de dispersión.

Los siguientes son los parámetros de proceso de recubrimiento:

| Parámetros de proceso               | Calentamiento | Atomización | Secado |
|-------------------------------------|---------------|-------------|--------|
| Tiempo (min)                        | 10            | 90-120      | 10     |
| Temperatura de aire de entrada (°C) | 35            | 39-41       | 38-40  |
| Temperatura de producto (°C)        | 33            | 33-38       | 32-35  |
| Temperatura de aire de salida (°C)  |               | 33-38       |        |
| Volumen de aire de entrada (m³/h)   |               | 70          |        |
| Presión de producto (P)             |               | 2000        |        |

## ES 2 879 810 T3

| Parámetros de proceso        | Calentamiento | Atomización | Secado |
|------------------------------|---------------|-------------|--------|
| Presión de atomización (bar) |               | 2.0         |        |
| Posición de la bomba         |               | 4-10        |        |

Se empaclaron las pellas recubiertas en una bolsa doble de polietileno. En la bolsa exterior se añadieron 5 bolsas de desecante (Minipack®, 1 g). Las pellas empaçadas de esta manera fueron almacenadas lejos de la luz a temperatura ambiente.

### 5 Ejemplo 3 (referencia) Recubrimiento de pella con dispersión de polivinil acetato

Se ejecutó recubrimiento de pella operando en lecho fluido con atomización de fondo (GPCG 1.1, Glatt) atomizando dispersiones poliméricas acuosas de polivinil acetato (Kollicoat®SR30D).

Dispersiones de polivinil acetato

|                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| Kollicoat®SR30D | 234.2 g (46.8 % p/p) |
| Trietil citrato | 3.5 g (0.7 % p/p)    |
| Talco           | 24.6 g (4.9 % p/p)   |
| Agua destilada  | 237.7 g (47.6 % p/p) |
| Total           | 500.0 g (100 %)      |

- 10 La cantidad pesada de trietil citrato fue colocada en un vaso que contenía Kollicoat®SR30D y aproximadamente 200 g de agua destilada mantenida bajo agitación constante. En un segundo vaso se mezclaron el talco y el resto de agua y luego se combinaron con la dispersión polimérica. Se mantuvo el sistema bajo agitación constante hasta la dispersión completa, durante aproximadamente 15 minutos.

- 15 Como sustrato de recubrimiento se usaron 300 g de pellas, 100 g de las cuales contenían bitartrato de cisteamina (fracción de tamaño de partícula entre 710 y 1000 µm) y 200 g de pellas de placebo (semilla de azúcar con un tamaño de partícula de 850-10000 µm).

Los siguientes son los parámetros de proceso de recubrimiento:

| Fase del proceso                  | Calentamiento | Recubrimiento con película |      |      |      |      |      |      |      | Secado |
|-----------------------------------|---------------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| Tiempo (min)                      | 5             | 0                          | 10   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   | 80   | 5      |
| Temp. de aire de entrada (°C)     | 40            | 40                         | 41   | 43   | 40   | 40   | 41   | 40   | 40   | 40     |
| Temp. de producto (°C)            | 35            | 35                         | 33   | 32   | 32   | 32   | 32   | 32   | 32   | 37     |
| Temp. de aire de salida (°C)      |               | 34                         | 33   | 32   | 32   | 31   | 31   | 31   | 32   |        |
| Volumen de aire de entrada (m³/h) |               | 75                         | 80   | 75   | 74   | 77   | 75   | 80   | 75   |        |
| Presión de producto (P)           |               | 2768                       | 2822 | 2915 | 2832 | 2836 | 2739 | 2812 | 3790 |        |
| Presión de atom. (bar)            |               | 2.0                        | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  |        |

| Fase del proceso       | Calentamiento | Recubrimiento con película |      |       |       |       |       |       |       | Secado |
|------------------------|---------------|----------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Bomba posit.           |               | 5                          | 6    | 0     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     |        |
| Cantidad atomizada (g) |               | 0                          | 52.8 | 125.0 | 172.5 | 236.0 | 292.8 | 356.0 | 472.7 |        |

Para cada lote, se colectaron porciones de producto recubierto después de la nebulización de 125, 250 y 375 g de dispersión.

- 5 Se empaclaron las pellas recubiertas en una bolsa doble de polietileno. En la bolsa exterior se añadieron 5 bolsas de desecante (Minipack®, 1 g). Las pellas empacadas de esta manera fueron almacenadas lejos de la luz a temperatura ambiente.

Ejemplo 4 (referencia) Recubrimiento de pella con dispersión de etil celulosa

- 10 El recubrimiento de la pella fue ejecutado operando en lecho fluido de atomización de fondo (GPCG 1.1, Glatt) atomizando dispersiones poliméricas acuosas de etilcelulosa con diferentes contenidos (10 % y 15 %) de hidroxipropil metilcelulosa (Methocel®5LV).

Dispersiones de etil celulosa

Dispersión con 10 % de Methocel

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Surelease®E-7-19040 | 216 g (43.2 % p/p) |
| Methocel®5LV        | 6 g (1.2 % p/p)    |
| Agua destilada      | 278 g (55.6 % p/p) |
| Total               | 500.0 g (100 %)    |

Dispersión con 15 % de Methocel

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Surelease®E-7-19040 | 204 g (40.8 % p/p) |
| Methocel®5LV        | 9 g (1.8 % p/p)    |
| Agua destilada      | 287 g (54.4 % p/p) |
| Total               | 500.0 g (100 %)    |

- 15 La cantidad pesada de hidroxipropil metilcelulosa fue colocada, un poco a la vez, en un vaso que contenía aproximadamente 200 g de agua destilada y se mantuvo bajo agitación magnética hasta la disolución completa (aproximadamente 1 hora). A esta solución se añadió la suspensión de Surelease®, siempre manteniendo bajo agitación y completando la formulación con la cantidad pretendida remanente de agua.

- 20 Como sustrato de recubrimiento se usaron 300 g de pellas, 100 g de las cuales contenían bitartrato de cisteamina (intervalo de tamaño de partícula entre 710 y 1000 µm) y 200 g de pellas de placebo (semilla de azúcar con un tamaño de partícula de 850-1000 µm).

Los siguientes son los parámetros de proceso de recubrimiento:

Dispersión con 10 % de Methocel

## ES 2 879 810 T3

| Fase del proceso                  | Calentamiento | Recubrimiento con película |      |      |       |       |       |       |       |       | Secado |
|-----------------------------------|---------------|----------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Time (min)                        | 5             | 0                          | 10   | 20   | 30    | 40    | 50    | 60    | 80    | 90    | 15     |
| Temp. de aire de entrada (°C)     | 60            | 53                         | 60   | 60   | 58    | 60    | 62    | 59    | 61    | 59    | 50     |
| Temp. de producto (°C)            |               | 45                         | 43   | 44   | 47    | 45    | 45    | 42    | 44    | 44    | 44     |
| Temp. de aire de salida (°C)      |               | 46                         | 45   | 46   | 48    | 45    | 45    | 43    | 45    | 44    |        |
| Volumen de aire de entrada (m³/h) |               | 64                         | 59   | 59   | 61    | 57    | 54    | 59    | 59    | 61    |        |
| Presión de producto (P)           |               | 2280                       | 1914 | 1967 | 1894  | 1962  | 1652  | 1796  | 1645  | 1577  |        |
| Presión de atom. (bar)            |               | 2.0                        | 2.0  | 2.0  | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   |        |
| Bomba posit.                      |               | 6                          | 5    | 5    | 6     | 7     | 8     | 8     | 8     | 8     |        |
| Cantidad atomizada (g)            |               | 0                          | 51.8 | 97.0 | 125.0 | 169.4 | 232.9 | 306.1 | 432.3 | 496.1 |        |

Dispersión con 15 % de Methocel

| Fase del proceso                  | Calentamiento | Recubrimiento con película |      |       |       |       |       |       |       |       | Secado |
|-----------------------------------|---------------|----------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Time (min)                        | 5             | 0                          | 10   | 20    | 35    | 45    | 55    | 65    | 75    | 81    | 15     |
| Temp. de aire de entrada (°C)     | 60            | 60                         | 60   | 60    | 61    | 61    | 59    | 60    | 60    | 60    | 50     |
| Temp. de producto (°C)            | 40            | 40                         | 42   | 43    | 45    | 44    | 43    | 44    | 43    | 44    | 45     |
| Temp. de aire de salida (°C)      |               | 40                         | 41   | 42    | 44    | 44    | 43    | 44    | 43    | 44    |        |
| Volumen de aire de entrada (m³/h) |               | 56                         | 58   | 56    | 62    | 60    | 59    | 59    | 59    | 61    |        |
| Presión de producto (P)           |               | 1909                       | 1953 | 1899  | 1933  | 1811  | 1777  | 1671  | 1699  | 1789  |        |
| Presión de atom. (bar)            |               | 2.0                        | 2.0  | 0.6   | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   |        |
| Bomba posit.                      |               | 6                          | 6    | 0     | 7     | 7     | 7     | 8     | 7     | 7     |        |
| Cantidad atomizada (g)            |               | 0                          | 68.2 | 125.0 | 208.8 | 169.4 | 334.3 | 395.9 | 463.1 | 496.4 |        |

5 Para cada lote, se colectaron porciones de producto recubierto después de la atomización de 125, 250 y 375 g de dispersión.

Se empacaron las pellas recubiertas en bolsa doble de polietileno. En la bolsa exterior se añadieron 5 bolsas de desecante (Minipack®, 1 g). Las pellas empacadas de esta manera fueron almacenadas lejos de la luz a temperatura ambiente.

## Ejemplo 5

### Prueba de liberación

La prueba de liberación de pellas recubiertas con dispersión polimérica de polivinil acetato fue ejecutada usando un aparato de disolución de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea, en las siguientes condiciones:

5 Aparato: paleta, 100 rpm

Medio de disolución: 500 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) (USP) a 37 °C. Peso de muestras: 190 mg (aproximadamente 150 mg de cisteamina tartrato)

Tiempos de muestreo: 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos

10 A tiempos predeterminados se colectó 1 ml de fluido de cada recipiente y se filtró (filtro de nylon de 0.45 µm para jeringa, Agilent Technologies 9301-0985) antes de someterlos a análisis cuantitativo mediante HPLC.

La prueba de liberación de pellas recubiertas con dispersión polimérica de etil celulosa fue ejecutada usando un aparato de disolución que cumplía las especificaciones de la Farmacopea, en las siguientes condiciones:

Aparato: paleta, 100 rpm

Medio de disolución: 500 ml de fluido gástrico sin enzimas (SGF) (USP) a 37 °C

15 Peso de muestras: 560 mg (aproximadamente 150 mg de cisteamina tartrato)

Tiempos de muestreo: 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 minutos

A tiempos predeterminados se colectaron 2 ml de fluido de cada recipiente, filtrando con un filtro de 10 µm. Las muestras colectadas fueron filtradas adicionalmente con un filtro de 0.45 µm antes de someterlas a análisis cuantitativo mediante HPLC.

20 En la figura 2 se muestran los perfiles de liberación de pellas recubiertas con Kollicoat®SR30D y propilen glicol como plastificante, comparados con el perfil de liberación de pellas no recubiertas. Se muestran perfiles de liberación de pellas recubiertas con cantidades crecientes (125 g, 250 g, 375 g, 500 g) de dispersión atomizada.

Las pellas no recubiertas muestran una muy rápida liberación del ingrediente activo. En efecto, dentro de un período de 30 minutos, la dosificación administrada está completamente disuelta.

25 Las pellas recubiertas con 250 y 375 g de formulación muestran perfiles caracterizados por un corto tiempo de retardo de aproximadamente 30 minutos y por una liberación del ingrediente activo ligeramente menor a 80 % dentro de un periodo de 4 horas.

En la figura 3 se muestran los perfiles de liberación de pellas recubiertas con cantidades crecientes de dispersión atomizada, que contiene Kollicoat®SR30D, propilen glicol y Kollicoat®IR.

30 Las pellas recubiertas con la formulación que contiene 10 % Kollicoat®IR, siendo iguales la dispersión atomizada de recubrimiento con película y la ganancia de peso, muestran perfiles más rápidos de liberación si se comparan con pellas recubiertas sin agente de canalización.

35 El perfil de liberación de pellas recubiertas con 250 g de dispersión de recubrimiento con película no muestra tiempo de retardo y la dosificación está completamente liberada dentro de un período de 4 horas. En ambos casos (para 19.49 % y 25.05 % de ganancia de peso) se obtiene un tiempo de retardo de aproximadamente 15 minutos, con menos de 10 % de ingrediente activo liberado después de 30 minutos, después de lo cual ingrediente activo es liberado casi completamente en un periodo de 4 horas.

Las pellas recubiertas con la dispersión de recubrimiento con película que contiene 5 % de agente de canalización muestran una rata de liberación del ingrediente activo muy lenta, como se mostró en la figura 4.

40 Las pellas recubiertas con la dispersión de recubrimiento con película que contiene 7.5 % de agente de canalización muestran el perfil de liberación suministrado en la figura 5.

En la figura 6 se suministra una gráfica que resume los perfiles de liberación correspondientes a formulaciones recubiertas sin y con diferentes concentraciones de polímero de canalización.

## Ejemplo 6

45 Prueba de estabilidad

Se empacó aproximadamente 1.0 g de pellas para cada lote, en ampollas o en ampollas selladas adicionalmente en una bolsa de aluminio.

- 5 El empaque en ampollas fue ejecutado mediante máquina de empaque manual en ampollas a 130 °C durante 10 segundos (Minipack, Bonapace), usando ampollas (formato tipo C) preformadas de PVC/PE/aluminio. El sellado en bolsas de aluminio fue ejecutado mediante sellado térmico manual.

Condiciones de prueba

Las muestras empacadas fueron almacenadas a una temperatura de 40 °C y 75 % de humedad relativa.

Para obtener estas condiciones, las ampollas fueron colocadas dentro de un cristizador de vidrio hermético al agua, con una solución saturada de NaCl en el fondo. El cristizador fue luego almacenado en un horno a 40 °C.

- 10 Tiempos de muestreo: 0, 1, 3 y 6 meses.

Se encontró que las pellas recubiertas con una dispersión de polivinil acetato y agente de canalización, preparadas de acuerdo con el ejemplo 2, sometidas a prueba de estabilidad a celebrada, eran estables.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de unidad múltiple de liberación prolongada, en donde las unidades múltiples son pellas, de cisteamina, cistamina o sales de ellas farmacéuticamente aceptables que consisten en un núcleo hecho esencialmente de cisteamina, cistamina o sales de ellas farmacéuticamente aceptables y un excipiente seleccionado de entre celulosa microcristalina, almidón, hipromelosa o crospovidona sobre el cual se aplica un recubrimiento no gastro-resistente.
2. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene bitartrato de cisteamina.
3. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el recubrimiento consiste en un material que es no hidrosoluble o tiene una solubilidad en agua no dependiente del pH, opcionalmente en mezcla con uno o más componentes seleccionados de entre plastificantes, agentes no pegajosos y agentes de canalización.
4. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material de recubrimiento es seleccionado de entre polivinil acetato; etilcelulosa; celulosa acetato; derivados acrílicos insolubles tales como poli(cloruro de etilacrilato-co-metilmetakrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0.1, poli(cloruro de etilacrilato-co-metilmetakrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0.2 y poli(etilacrilato-co-metilmetakrilato) 2:1; hidroxipropil metilcelulosa; hidroxipropil celulosa; hidroxietil celulosa; polivinil alcohol; óxido de polietileno, preferiblemente polivinil acetato o etilcelulosa.
5. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un plastificante es seleccionado de entre propilen glicol, trietil citrato, acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, bencil benzoato, aceite de ricino, clorobutanol, diacetil monoglicéridos, dibutil sebacato, dietil ftalato, glicerina, manitol, polietilen glicol, polietilen glicol monometil éter, pululano, sorbitol, solución de sorbitol sorbitano, triacetina, tributilcitrato, vitamina E, preferiblemente propilen glicol.
6. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un agente de canalización es seleccionado de entre el copolímero de polivinil alcohol-polietilen glicol e hidroxipropil metilcelulosa.
7. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el recubrimiento consiste en polivinil acetato, propilen glicol y copolímero de polivinil alcohol-polietilen glicol.
8. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el recubrimiento representa una ganancia de peso de las unidades múltiples no cubiertas, de 10 % a 60 % en peso, preferiblemente de 15 a 30 %.
9. Una forma de dosificación de unidad múltiple de liberación prolongada de cisteamina, cistamina o sales de ellas farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de cistinosis, fibrosis cística, enfermedades neurodegenerativas, malaria o cáncer, por administración del ingrediente activo una vez o dos veces por día.

Figura 1

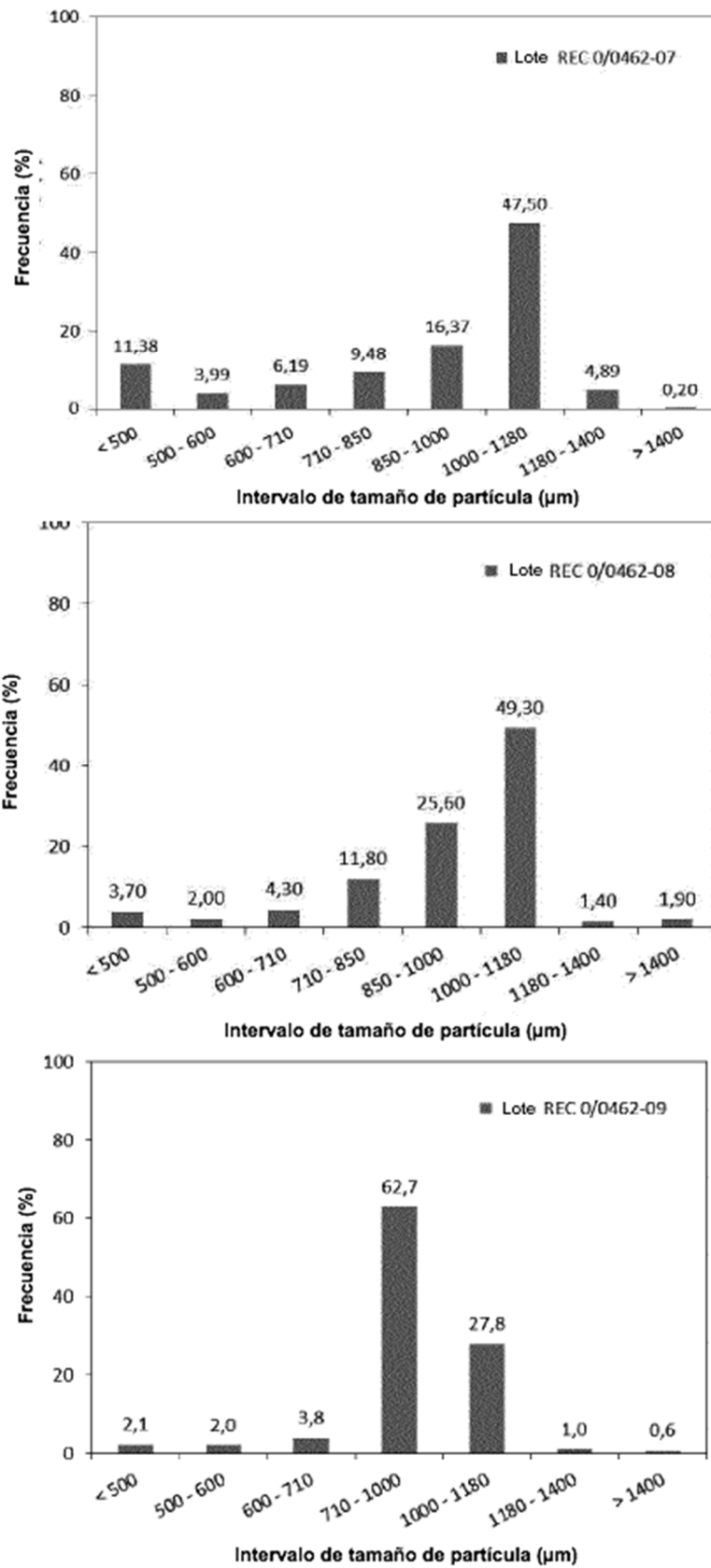


Figura 2

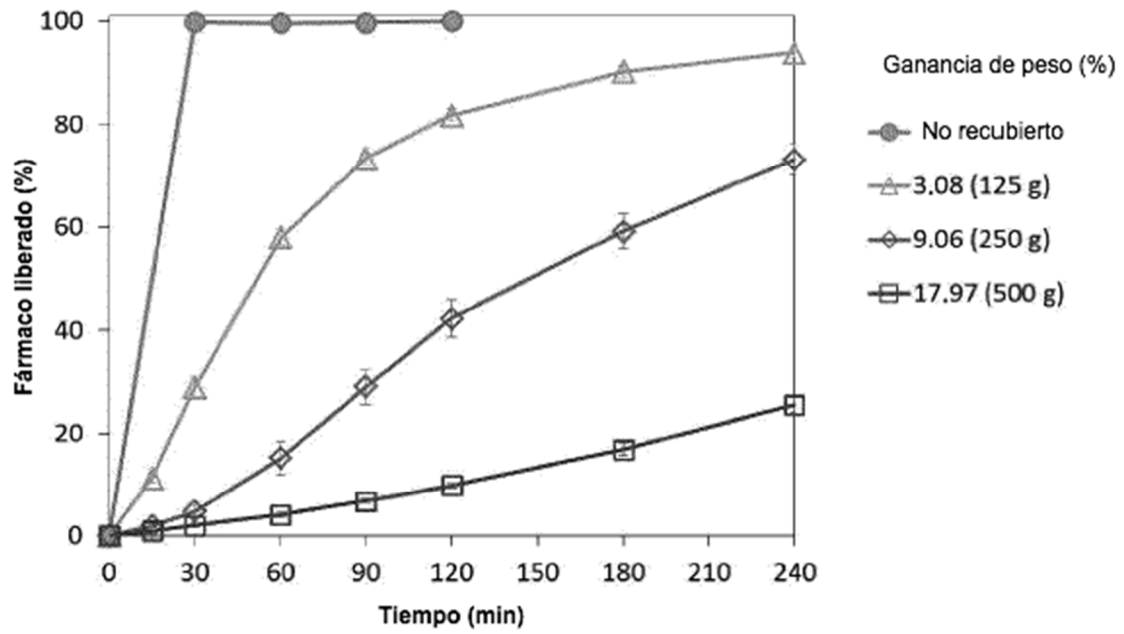


Figura 3

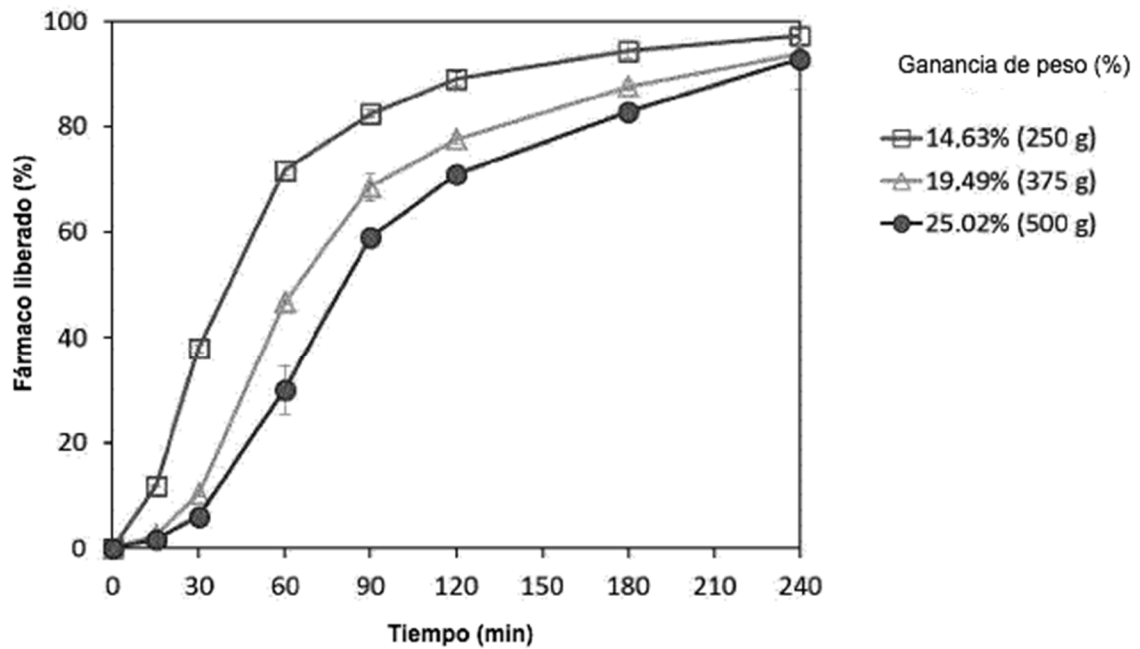


Figura 4

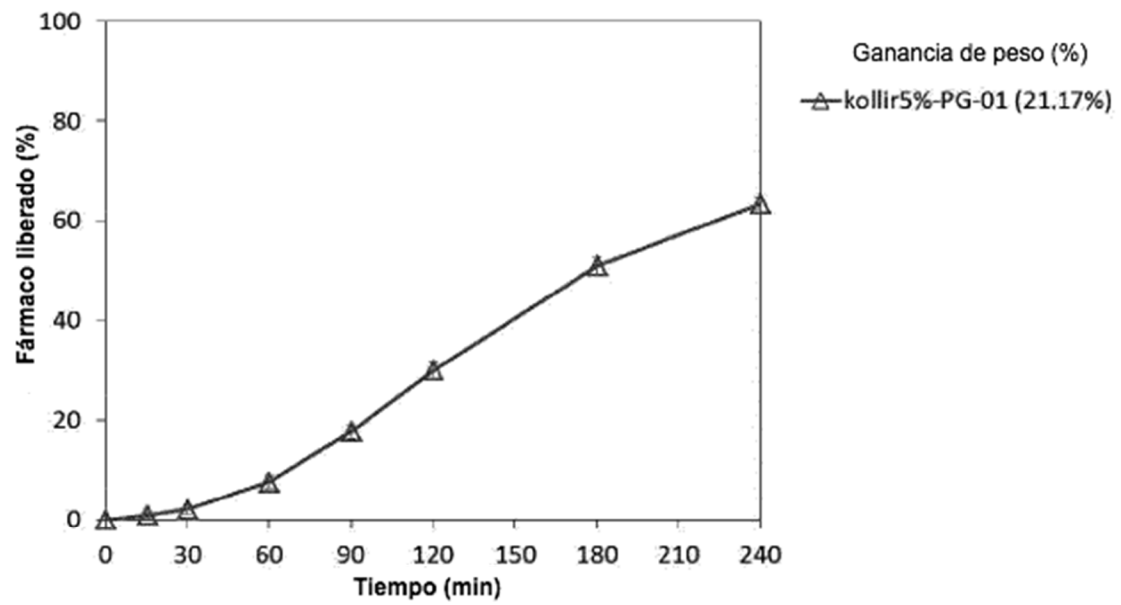


Figura 5

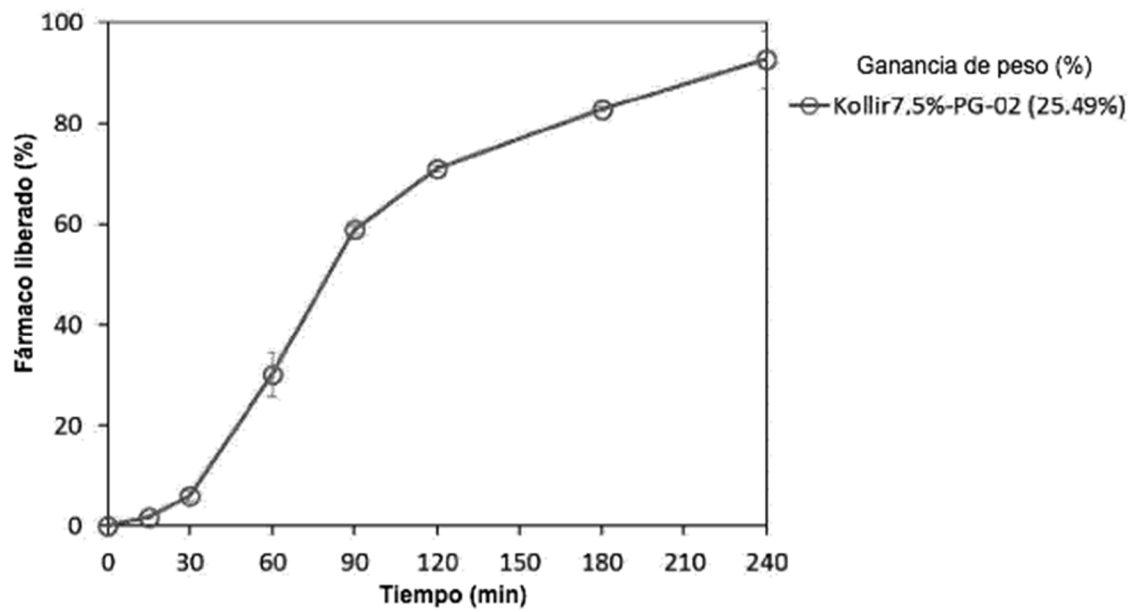


Figura 6

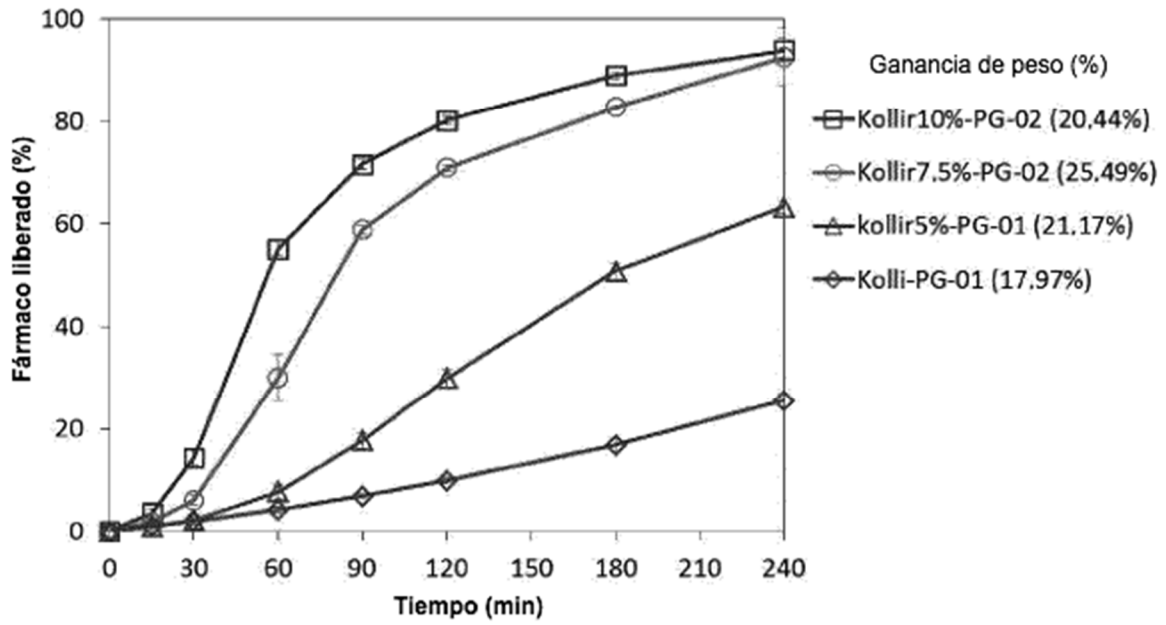


Figura 7

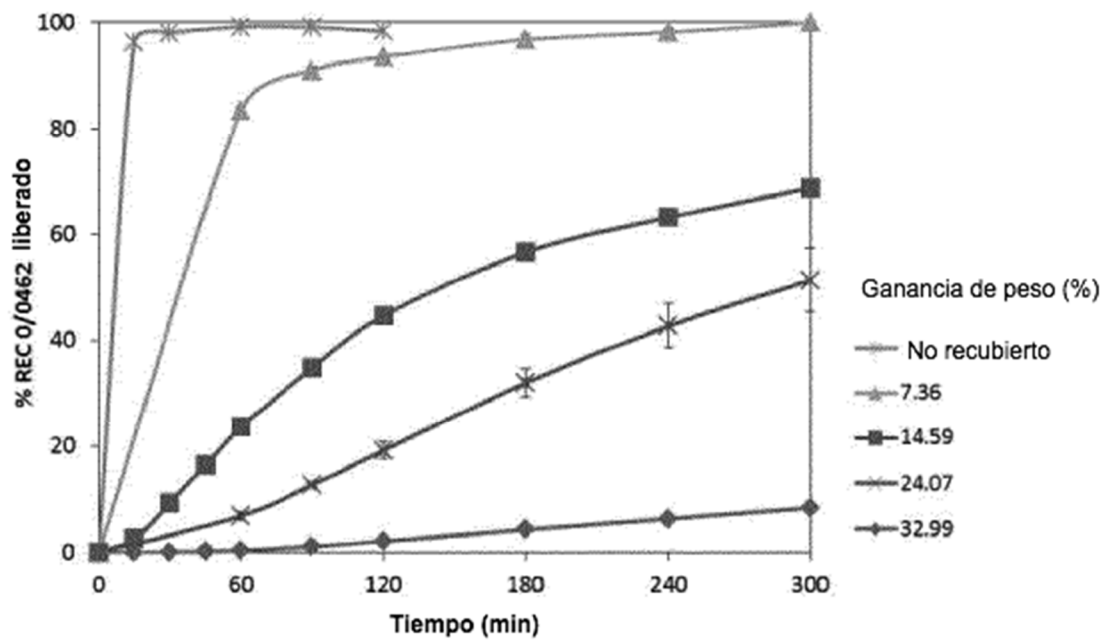


Figura 8

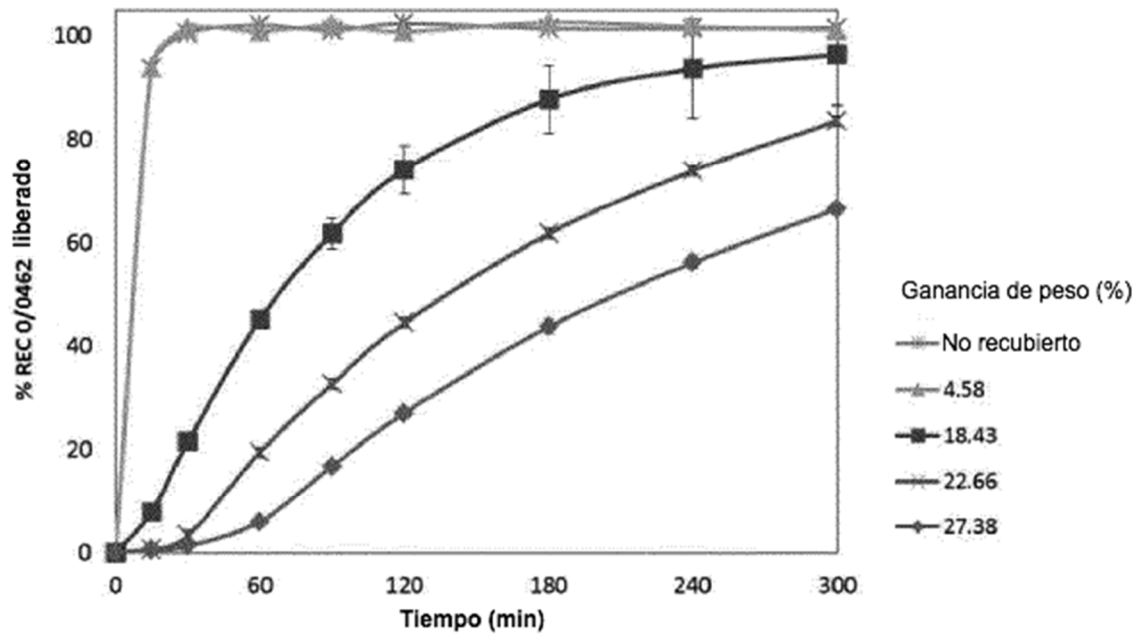


Figura 9

