

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707277-5 A2**

(22) Data de Depósito: 26/01/2007  
(43) Data da Publicação: 26/04/2011  
(RPI 2103)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 9/28  
A61K 38/00

(54) Título: **COMPOSIÇÃO, MÉTODOS PARA TRATAR UM INDIVÍDUO COM CISTINOSE E PARA TRATAR UM INDIVÍDUO COM UMA DOENÇA OU UM DISTÚRBIO NEURODEGENERATIVO, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA**

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO, METODOS PARA TRATAR UM INDIVÍDUO COM CISTINOSE E PARA TRATAR UM INDIVIDUO COM UMA DOENÇA OU UM DISTURBIO NEURODEGENERATIVO, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA A descrição proporciona formulações farmacêuticas orais de cisteamina e cistamina úteis para tratar cistinose e doenças e distúrbios neurodegenerativos. As formulações proporcionam composições de liberação controlada que melhoram a qualidade de vida e efeitos colaterais reduzidos.

(30) Prioridade Unionista: 27/01/2006 US 60/762715

(73) Titular(es): The Regents Of The University Of California

(72) Inventor(es): Jerry Schneider, Ranjan Dohil

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007002325 de 26/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/089670 de 09/08/2007



“COMPOSIÇÃO, MÉTODOS PARA TRATAR UM INDIVÍDUO COM CISTINOSE E PARA TRATAR UM INDIVÍDUO COM UMA DOENÇA OU UM DISTÚRBIO NEURODEGENERATIVO, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”

## 5 REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica prioridade sob 35 U.S.C. §119 ao Pedido Provisório U.S. de No. Serial 60/762,715, depositado aos 27 de janeiro de 2006, cuja descrição é aqui incorporada como referência.

## CAMPO DA INVENÇÃO

10 A invenção refere-se aos métodos, às composições e aos tratamentos para condições metabólicas e dano de radical livre. Mais especificamente, a invenção refere-se aos métodos e à composição úteis para tratar Cistinose e doenças neurodegenerativas tais como doença de Huntington; mal de Alzheimer e mal de Parkinson, como agentes  
15 radioprotetores e radical livre, e como agentes hepto-protetores.

## FUNDAMENTOS

Cistinose é uma doença recessiva autossômica, rara, causada por acúmulo intra-lisossomal de aminoácido cisteína dentro de vários tecidos, incluindo o baço, fígado, linfonodos, rim, medula óssea, e olhos. Cistinose  
20 nefropática está associada com insuficiência renal que necessita de transplantação de rim. Até o presente, o único tratamento específico para cistinose nefropática is é o agente sulfidrilado, cisteamina. Tem sido mostrado que cisteamina diminui os níveis intracelulares de cistina, reduzindo deste modo a velocidade de progressão de insuficiência renal em crianças.

25 Cisteamina, através de um mecanismo de produção aumentada de ácido gástrico e gastrina, é ulcerogênica. Quando administrada oralmente a crianças com cistinose, também tem sido mostrado que cisteamina causa aumento triplo em produção de ácido gástrico e uma elevação de 50% dos níveis de gastrina em soro. Como uma consequência, indivíduos que usam

cisteamina sofrem de sintomas gastrointestinais (GI) e são muitas vezes incapazes de tomar cisteamina regularmente ou em dose total.

Para alcançar redução prolongada de níveis de cistina em leucócito, é normalmente requerido que os pacientes tomem cisteamina oral a cada 6 horas, que invariavelmente significa ter que acordar do sono. Contudo, quando uma dose única de cisteamina foi administrada intravenosamente o nível de cistina em leucócito permaneceu suprimido por mais de 24 horas, possivelmente por causa de as concentrações de cisteamina em plasma estarem mais altas e serem alcançadas mais rapidamente do que quando a droga é administrada oralmente. Administração intravenosa regular de cisteamina não seria prática. Conseqüentemente, há uma necessidade de formulações e métodos de liberação que resultem em concentração em plasma, e portanto intracelular mais alta bem como decréscimo do número de doses diárias e portanto melhore a qualidade de vida para os pacientes.

## SUMÁRIO

A invenção proporciona uma composição compreendendo uma cistamina ou um derivado de cistamina entericamente revestido.

A invenção também proporciona uma composição compreendendo uma cistamina ou um derivado de cistamina entericamente revestido.

A invenção adicionalmente proporciona uma composição compreendendo um agente terapêutico de cistinose revestido que possui captação aumentada no intestino delgado comparado com um agente terapêutico de cistinose não-revestido quando administrado oralmente. Em um aspecto, o agente terapêutico de cistinose revestido compreende uma cisteamina ou um derivado de cisteamina.

A invenção também proporciona um método de tratar um indivíduo com cistinose, compreendendo administrar ao indivíduo uma composição da invenção.

A invenção também contempla um método de tratar um indivíduo com uma doença ou um distúrbio neurodegenerativo compreendendo administrar ao indivíduo uma composição da invenção compreendendo uma cistamina ou um derivado de cistamina entericamente revestido.

A invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo uma composição da invenção adicionalmente incluindo vários agentes farmaceuticamente aceitáveis (*e.g.*, aromatizantes, aglutinantes e semelhante) em um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção proporciona um método de tratar cistinose ou uma doença ou um distúrbio neurodegenerativo compreendendo administrar uma composição da invenção e um segundo agente terapêutico.

### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

Figura 1 mostra tubo enterocolônico. (A) É um filme de raios-X abdominal mostrando a ponta pesada radiopaca do tubo entrando no cólon ascendente. (B) É uma figura de infusão de contraste. O tubo tem passado através do intestino delgado e a ponta é confirmada.

Figura 2 mostra os níveis médios de cisteamina em plasma obtidos de pacientes com cistinose e indivíduos de controle após liberação da droga para dentro de vários sítios intestinais. Barras de erro são erro padrão da média. Em 2 indivíduos de controle, ponto mais distal da liberação de droga foi a região ileal-média.

Figura 3 mostra a mudança média em níveis de cistina em leucócito, comparado com níveis de linha base, durante um período de 12 horas após liberação de cisteamina para dentro de vários sítios intestinais. Níveis negativos significam depleção aumentada de cistina em leucócito comparado com linha base.

Figura 4 mostra uma plotagem de espalhamento de  $C_{\max}$  de cisteamina em plasma x vs. AOC de mudanças de cistina WBC da linha base.

Valores positivos significam diminuição da linha base. Valor negativo significa aumento da linha base. Mudança AOC da linha base foi afetada por  $C_{max}$  para cisteamina ( $P < 0,001$ ).

Figura 5 mostra níveis seriais de cistina em leucócito após administração de droga como Cystagon normal e cisteamina entericamente revestida (EC) em dias alternados. Estes níveis seriais foram tomados durante a fase de paciente internado do estudo. Níveis de cistina desejados estão abaixo de 1 mmol de 1/2.cistina/mg de proteína. Dose maior de droga entericamente revestida (amarelo) resultou em supressão de cistina prolongada com níveis de 12 horas ainda dentro da faixa desejada.

Figura 6 mostra os níveis de cisteamina em sangue após uma única dose de 450 mg de Cystagon (série 1), 450 mg de cisteamina-EC (série 2) e 900 mg de cisteamina-EC (série 3). A  $C_{max}$  é maior após droga EC. Em adição, o tempo pra  $C_{max}$  é mais longo após droga-EC, sugerindo que a droga é liberada da cápsula dentro do intestino delgado em vez de no estômago.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

Como aqui usadas e nas reivindicações anexadas, as formas singulares “um”, “uma”, “o” e “a” incluem as referências plurais a não ser que o contexto dite claramente o contrário. Assim, por exemplo referência a “um derivado” inclui uma pluralidade de tais derivados e referência a “um indivíduo” inclui referência a um ou mais indivíduos conhecidos por aquelas pessoas experientes na técnica, e assim por diante.

A não ser que seja indicado de outro modo, todos os termos técnicos e científicos aqui usados possuem o mesmo significado como comumente entendido para uma pessoa ordinariamente experiente na técnica à qual esta descrição pertence. Todos os métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles aqui descritos podem ser usados na prática dos métodos e composições descritos, os métodos, dispositivos e materiais exemplares são aqui descritos.

As publicações discutidas acima e em todo o texto são proporcionadas apenas para sua descrição antes da data de depósito do presente pedido. Nada aqui é para ser entendido como uma admissão de que os inventores não têm o direito de antecipar tal descrição em virtude da  
5 descrição anterior.

Cistinose é uma doença metabólica caracterizada por um acúmulo anormal do aminoácido cistina em vários órgãos do corpo tais como rim, olho, músculo, pâncreas, e cérebro. Órgãos diferentes são afetados em idades diferentes.

10 Há três formas clínicas de cistinose. Cistinose infantil (ou nefropática); cistinose de início tardio; e cistinose benigna. A última forma não produz dano no rim. Cistinose infantil é normalmente diagnosticada entre 6 e 18 meses de idade com sintomas de urinação e sede excessivas, falha em prosperar, raquitismo, e episódios de desidratação. Estas descobertas são  
15 causadas por um distúrbio chamado de tubulopatia renal ou síndrome de Fanconi. Como uma consequência nutrientes e minerais importantes são perdidos na urina. Crianças com cistinose também possuem cristais em seus olhos (após um ano de idade) que pode levar à fotossensibilidade. Também possuem um nível aumentado de cistina em suas células brancas do sangue  
20 sem efeito adverso mas permitindo a diagnose ser averiguada. Sem tratamento específico, crianças com cistinose desenvolvem insuficiência renal de estágio final, i.e., perdem a sua função renal, normalmente entre 6 e 12 anos de idade. Sem tratamento de cisteamina os indivíduos podem desenvolver complicações em outros órgãos devido ao acúmulo continuado de cistina em todo o corpo.  
25 Estas complicações podem incluir definhamento muscular, dificuldade para engolir, diabetes, e hipotireoidismo.

Alguns sintomas incluem a incapacidade dos rins para concentrar urina e permitir que quantidades importantes de sódio, potássio, fósforo, bicarbonato e substâncias como carnitina sejam excretadas na

urina. Tratamento de sintomas compensa estas perdas urinárias. Indivíduos necessitam beber grandes quantidades de água, porque 2 a 3 litros de água são perdidos na urina por dia conduzindo à sensação de se estar com sede. Em adição, a perda de eletrólitos urinários (sódio, potássio, bicarbonato, fósforo) tem que ser compensada no indivíduo. Muitas vezes é necessário adicionar um suplemento de sal na forma de cloreto de sódio. Crianças também perdem bicarbonato e potássio na urina, que podem ser compensados pela administração de bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio.

Tratamentos específicos de cistinose almejam reduzir o acúmulo de cistina dentro das células. Cistinose é correntemente tratada com cisteamina (Cystagon<sup>TM</sup>). Cisteamina também melhora o crescimento de crianças com cistinose. Cisteamina é apenas ativa em um período de tempo muito curto não ultrapassando 5-6 horas, requerendo assim administração de cápsulas de Cystagon<sup>TM</sup> 4 vezes ao dia, que é a cada 6 horas. Este tratamento também é apenas efetivo se continuado dia após dia, indefinidamente com o objetivo de controlar a doença. Cerca de 1.000 crianças requerem tratamento toda a vida para prolongar suas vidas e prevenir deterioração da função renal. Contudo, como mencionado acima, administração de cisteamina resulta em secreções gástricas e é ulcerogênica. Em adição, rotas e tempo de administração proporcionam dificuldades para os indivíduos em necessidade de tal terapia. Recentemente, uma droga similar chamada cistamina (a forma de dissulfeto de cisteamina) tem sido estudada para distúrbios neurodegenerativos incluindo doenças de Huntington e de Parkinson. Cistamina tem efeitos colaterais e dificuldades de dosagem similares àqueles de cisteamina.

Cisteamina é um secretagogo de ácido gástrico potente que tem sido usado em animais de laboratório para induzir ulceração duodenal; estudos em humanos e animais têm mostrado que hipersecreção gástrica induzida por cisteamina é mais provavelmente mediada através de

hipergastrinemia. Em vários estudos realizados em crianças com cistinose que sofriam de sintomas gastrointestinais superiores regulares, foi mostrado que uma dose oral única de cisteamina (11-23 mg/kg) causa hipergastrinemia e um aumento de 2 a 3 vezes em hipersecreção de ácido gástrico. Sintomas sofridos por estes indivíduos incluíram do abdominal, azia, náusea, vômito, e anorexia. A descrição demonstra que hipergastrinemia induzida por cisteamina decorre, em parte, como um efeito local sobre células-G antral-predominantes gástricas em indivíduos suscetíveis. Os dados também sugerem que isto também é um efeito sistêmico de liberação de gastrina por cisteamina. Dependendo da rota de administração, níveis de gastrina em plasma normalmente atingem o pico após liberação intragástrica dentro de 30 minutos, enquanto que os níveis de cisteamina em plasma atingem o pico mais tarde.

É requerido que indivíduos com cistinose ingiram cisteamina oral (Cystagon) a cada 6 horas, dia e noite. Quando tomada regularmente, cisteamina pode diminuir cistina intracelular em até 90% (como medido em células brancas do sangue circulantes), e tem sido mostrado que isto reduz a velocidade de progressão para transplantação / insuficiência renal e também evita a necessidade de terapia de substituição de tiróide. Infelizmente, por causa do regime de tratamento estrito e os sintomas associados, não adesão à terapia de cisteamina permanece um problema, particularmente dentre pacientes adolescentes e adultos jovens. Pela redução da frequência de dosagem de cisteamina requerida, adesão a um regime terapêutico pode ser melhorada. A descrição demonstra que a liberação de cisteamina no intestino delgado reduz ulceração e angústia gástrica e melhora a biodisponibilidade de cisteamina na circulação. Liberação de cisteamina para dentro do intestino delgado é útil devido à captação melhorada do SI, maior área de contato do SI, e/ou menos cisteamina sofrendo eliminação de primeira passagem hepática quando absorvida através do intestino delgado. Esta descrição mostra



um decréscimo dramático em cistina de leucócito dentro de uma hora de liberação de cisteamina.

Em adição, compostos de sulfidril (SH) tais como cisteamina, cistamina, e glutathione estão dentre os antioxidantes intracelulares mais importantes e ativos. Cisteamina protege animais contra síndrome de radiação gastrointestinal e de medula óssea. O fundamento para a importância de compostos SH é adicionalmente confirmado pelas observações em células mitóticas. Estas são as mais sensíveis à lesão de radiação em termos de morte reprodutiva celular e é notado que possuem o nível mais baixo de compostos SH. Inversamente células em fase-S, que são as mais resistentes à lesão de radiação usando os mesmos critérios, têm demonstrado os níveis mais altos de compostos SH inerentes. Em adição, quando células mitóticas foram tratadas com cisteamina, se tornaram muito resistentes à radiação. Também tem sido notado que cisteamina pode diretamente proteger as células contra mutações induzidas. A proteção é considerada o resultado de eliminação de radicais livres, quer diretamente quer via liberação de GSH ligado em proteína. Uma enzima que libera cisteamina de coenzima A tem sido relatada em fígado de ave e rim de porco. Recentemente, estudos têm aparecido demonstrando um efeito protetor de cisteamina contra agentes hepatotóxicos acetaminofeno, bromo-benzeno, e faloidina.

Cistamina, em adição, ao seu papel como radioprotetor, tem sido verificado que alivia tremores e prolonga a vida em camundongos com a mutação de gene para doença de Huntington (HD). A droga pode funcionar pelo aumento da atividade das proteínas que protegem as células nervosas, ou neurônios, da degeneração. Cistamina parece inativar uma enzima chamada transglutaminase e assim resulta em uma redução de proteína huntingtina (Nature Medicine 8, 143-149, 2002). Em adição, foi verificado que cistamina aumenta os níveis de certas proteínas neuroprotetoras. Contudo, devido aos métodos e formulações correntes de liberação de cistamina, degradação e

captação insatisfatória requerem dosagem excessiva.

A descrição não é limitada com respeito a um derivado ou éster ou sal específico de cisteamina ou cistamina; as composições da descrição podem conter qualquer cisteamina ou cistamina, derivado de cisteamina ou cistamina, ou combinação de cisteamina ou cistaminas. Os agentes ativos na composição, *i.e.*, cisteamina ou cistamina, podem ser administrados na forma de um análogo, pró-droga, amida, éster ou sal farmaceuticamente aceitável ou como uma combinação dos mesmos. Sais, ésteres, amidas, pró-drogas e análogos dos agentes ativos podem ser preparados usando procedimentos padrão conhecidos por aquelas pessoas experientes na técnica de química orgânica sintética e descritos, por exemplo, por J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure," 4<sup>a</sup> Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992). Por exemplo, sais de adição de base são preparados a partir da droga neutra usando meio convencional, envolvendo a reação de um ou mais dos grupos hidroxilas livres de agente ativo com uma base adequada. Geralmente, a forma neutra da droga é dissolvida em um solvente orgânico polar tal como metanol ou etanol e a base é adicionada no mesmo. O sal resultante quer precipita quer pode ser trazido para fora da solução pela adição de um solvente menos polar. Bases adequadas para formar sais de adição de base adequados incluem, mas não são limitados a, bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amônio, hidróxido de cálcio, trimetil-amina, ou semelhante. Preparação de ésteres envolve a funcionalização de grupos hidroxila que podem estar presentes dentro da estrutura molecular da droga. Os ésteres são tipicamente derivados acil-substituídos de grupos álcool livre, *i.e.*, grupos que são derivados de ácidos carboxílicos de fórmula  $R-COOH$  onde R é alquila, e tipicamente é alquila inferior. Ésteres podem ser reconvertidos nos ácidos livre, se desejado, pelo uso de procedimentos de hidrólise ou hidrogenólise convencionais. Preparação de amidas e pró-drogas

pode ser realizada em uma maneira análoga. Outros derivados e análogos dos agentes ativos podem ser preparados usando técnicas padrão conhecidas por aquelas pessoas experientes na técnica de química orgânica sintética, ou podem ser deduzidos por referência à literatura pertinente.

5                   A descrição proporciona composições e métodos de liberação que suplantam os problemas associados com a liberação de cisteamina e cistamina. Os métodos de composições da descrição proporcionam composições entericamente revestidas que resultam em dosagem menos freqüente (2X/dia vs. 4X/dia), aceitação aumentada do paciente e menos  
10 efeitos colaterais gastrointestinais (e.g., dor, azia, produção de ácido, vômito) e outros efeitos colaterais (e.g., pacientes cheirando como ovos podres - uma problema de aceitação particular quando os indivíduos alcançam a puberdade). A descrição proporciona composições de cisteamina (sulfidril/Cystagon<sup>TM</sup>) e composições de cistamina entericamente revestidas.

15                   A descrição proporciona métodos para o tratamento de cistinose, o tratamento de doença neurodegenerativa tal como Mal de Alzheimer, doença de Huntington e mal de Parkinson e dano de radical livre usando cisteamina e cistamina entericamente revestidas, respectivamente.

20                   A descrição proporciona composição compreendendo derivados de cisteamina e cistamina entericamente formulados. Exemplos de derivados de cisteamina incluem derivados de cloridrato, bitartarato e fosfocisteaminas. Cistamina e derivados de cistamina incluem cistamina sulfatada. Revestimentos entéricos prolongam a liberação até que a cistamina, o derivado de cistamina, ou derivado de cisteamina /Cystagon<sup>TM</sup> alcance o  
25 trato intestinal, tipicamente o intestino delgado. Por causa dos revestimentos entéricos, liberação no intestino delgado é melhorada melhorando deste modo a captação de ingrediente ativo ao mesmo tempo reduzindo os efeitos colaterais gástricos. Isto resultará em uma redução na necessidade de administração freqüente que correntemente está associada com terapia de

Cystagon, terapia de cistamina e cisteamina.

Uma droga ou tablete “entericamente revestido” refere-se a uma droga ou a um tablete que está revestido com uma substância - i.e., com um “revestimento entérico” - que permanece intacto no estômago mas que se dissolve e libera a droga uma vez alcançado o intestino delgado.

Como aqui usado “revestimento entérico”, é um material, um material de polímero ou materiais de polímero que envolvem um núcleo de medicamento (*e.g.*, cistamina, cisteamina, Cystagon). Tipicamente, uma quantidade substancial ou todo o material de revestimento entérico é dissolvido antes de o medicamento ou agente terapeuticamente ativo ser liberado da forma de dosagem, de modo a alcançar dissolução retardada do núcleo de medicamento. Um polímero sensível ao pH adequado é um que se dissolverá em sucos intestinais em um nível de pH mais alto (pH maior do que 4,5), tal como dentro do intestino delgado e portanto permitirá a liberação da substância farmacologicamente ativa nas regiões do intestino delgado e não na porção superior do trato GI, tal como o estômago.

O material de revestimento é selecionado de tal modo que o agente terapeuticamente ativo será liberado quando a forma de dosagem alcança o intestino delgado ou uma região na qual o pH é maior do que pH 4,5. O revestimento pode ser de materiais sensíveis ao pH, que permanece intacto nos ambientes de pH menor do estômago, mas que se desintegra ou se dissolve no pH comumente encontrado no intestino delgado do paciente. Por exemplo, o material de revestimento entérico começa a se dissolver em uma solução aquosa em pH entre cerca de 4,5 e cerca de 5,5. Por exemplo, materiais sensíveis ao pH não sofrerão dissolução significativa até que a forma de dosagem tenha saído do estômago. O pH do intestino delgado gradualmente aumenta de cerca de 4,5 para cerca de 6,5 no bulbo duodenal para cerca de 7,2 nas porções distais do intestino delgado (íleo). Com o objetivo de proporcionar dissolução previsível correspondendo ao tempo de

trânsito no intestino delgado de cerca de 3 horas (*e.g.*, 2-3 horas) e permitir liberação reproduzível lá, o revestimento deve começar a se dissolver dentro da faixa de pH do duodeno, e continuar a se dissolver na faixa de pH dentro do intestino delgado. Portanto, a quantidade de revestimento de polímero entérico deve ser suficiente para substancialmente se dissolver durante o tempo de trânsito de aproximadamente três horas dentro do intestino delgado (*e.g.*, o intestino delgado proximal e médio).

Revestimentos entéricos têm sido usados há muitos anos para atrasar a liberação de droga das formas de dosagem oralmente ingeríveis.

Dependendo da composição e/ou espessura, os revestimentos entéricos são resistentes ao ácido do estômago por períodos de tempo requeridos antes de começarem a se desintegrar e permitir a liberação da droga no estômago inferior ou parte superior do intestino delgado. Exemplos de alguns revestimentos entéricos são descritos em Patente U.S. de No. 5.225.202 que é aqui totalmente incorporada como referência. Como descrito em Patente U.S. de No. 5.225.202, alguns exemplos de revestimento previamente empregados são cera de abelha e monoestearato de glicerila; cera de abelha, shellac e celulose; e cetil-álcool, mástique e shellac, bem como shellac e ácido esteárico (Patente U.S. de No. 2.809.918); poli(acetato de vinila) e etil-celulose (Patente U.S. de No. 3.835.221); e copolímero neutro de poli(ésteres de ácido metacrílico) (Eudragit L30D) (F. W. Goodhart et *al.*, Pharm. Tech., pp. 64-71, abril 1984); copolímeros de ácido metacrílico e metil-éster de ácido metacrílico (Eudragits), ou um copolímero neutro de poli(ésteres de ácido metacrílico) contendo estearatos metálicos (Mehta et *al.*, Patentes U.S. de Nos. 4.728.512 e 4.794.001). Tais revestimentos compreendem misturas de gorduras e ácidos graxos, shellac e derivados de shellac e os ftalatos ácidos de celulose, *e.g.*, aqueles possuindo um conteúdo de carboxila livre. Veja, Remington's na página 1590, e Zeitova et *al.* (Patente U.S. de No. 4.432.966), para descrições de composições de revestimento entérico adequadas.

Conseqüentemente, adsorção aumentada no intestino delgado devido aos revestimentos entéricos de cistamina, derivados de cisteamina (incluindo Cystagon) podem resultar em melhorias em cistinose bem como em doenças neurodegenerativas incluindo, por exemplo, doença de Huntington.

- 5 Geralmente, o revestimento entérico compreende um material polimérico que previne a liberação de cisteamina ou cistamina em um ambiente de pH baixo do estômago mas que ioniza em um pH ligeiramente maior, tipicamente um pH de 4 ou 5, e assim se dissolve suficientemente nos intestino delgado para gradualmente liberar o agente ativo no mesmo.
- 10 Conseqüentemente, dentre os materiais de revestimento entérico mais efetivos estão poliácidos possuindo um  $pK_a$  dentro da faixa de cerca de 3 a 5. Materiais de revestimento entérico adequados incluem, mas não são limitados a, gelatina polimerizada, shellac, copolímero de ácido metacrílico de tipo C NF, ftalato de butirato de celulose, hidrogeno-ftalato de celulose, ftalato de
- 15 propionato de celulose, ftalato de acetato de polivinila (PVAP), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimetilato de acetato de celulose (CAT), ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, acetato de hidróxi-propil-metil-celulose, succinato de dioxipropil-metil-celulose, carbóxi-metil-etil-celulose (CMEC), succinato de acetato de hidróxi-propil-metil-celulose (HPMCAS), e
- 20 copolímeros e polímeros de ácido acrílico, tipicamente formados de acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila com copolímeros de ésteres de ácido acrílico e de ácido metacrílico (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS). Por exemplo, o revestimento entérico pode compreender Eudragit L30D, citrato de trietila, hidróxi-propil-metil-celulose
- 25 (HPMC), Cystagon® (ou outro derivado de cisteamina), no qual o revestimento compreende 10 a 13% do produto final.

“Veículo farmaceuticamente aceitável” ou “agente de transporte farmaceuticamente aceitável” significam materiais que são adequados para administração oral e não biologicamente, ou diferentemente,

indesejáveis, i.e., que podem ser administrados a um indivíduo juntamente com um ingrediente ativo sem causar quaisquer efeitos biológicos indesejáveis em uma maneira deletéria com qualquer um dos outros componentes de uma composição farmacêutica na qual ele está contido.

5                    Similarmente, um sal, éster ou outro derivado “farmaceuticamente aceitável” de um agente ativo compreende, por exemplo, sais, ésteres ou outros derivados que não são biologicamente ou diferentemente indesejáveis.

10                   “Agentes estabilizadores” referem-se aos compostos que abaixam a velocidade na qual o agente farmacêutico se degrada, particularmente uma formulação farmacêutica oral sob condições ambientais de armazenagem.

15                   Os termos “quantidade eficaz” ou “quantidade terapeuticamente eficaz” de uma formulação entérica de cisteamina ou cistamina refere-se a uma quantidade não-tóxica mas suficiente do agente para proporcionar o efeito terapêutico desejado. Como será realçado abaixo, a quantidade exata requerida variará de indivíduo para indivíduo, dependendo da idade, do peso, e da condição geral do indivíduo, da severidade da condição sendo tratada, e semelhante. Uma quantidade “eficaz” apropriada  
20                   em um caso individual pode ser determinada por uma pessoa ordinariamente experiente na técnica usando apenas experimentação rotineira.

                    Em um aspecto da descrição é proporcionada uma composição farmacêutica estabilizada para administração de uma cisteamina ou cistamina, na qual a cisteamina ou cistamina está entericamente revestida.

25                   A cisteamina ou cistamina está presente na composição em uma quantidade terapeuticamente eficaz; tipicamente, a composição está na forma de dosagem unitária. Claro que a quantidade de cisteamina ou cistamina administrada será dependente da idade, do peso, e da condição geral do indivíduo, e da severidade da condição sendo tratada, e do julgamento do

médico provedor de prescrição. Quantidades terapêuticas adequadas serão conhecidas por aquelas pessoas experientes na técnica e/ou são descritas na literatura e nos textos de referência pertinentes. Em um aspecto, a dose é administrada duas vezes ao dia e a cerca de  $0,5\text{-}1,0\text{ g/m}^2$  (e.g.,  $0,7\text{-}0,8\text{ g/m}^2$ ) de área superficial corporal. Doses não-entericamente revestidas correntes são de cerca de  $1,35\text{ g/m}^2$  de área superficial corporal e são administradas 4-5 vezes ao dia.

Cisteamina ou cistamina entericamente revestida pode compreender vários excipientes, como é bem conhecido na técnica farmacêutica, desde que tais excipientes não exibam um efeito desestabilizador sobre quaisquer componentes na composição. Assim, excipientes tais como aglutinantes, agentes encorpantes, diluentes, desintegrantes, lubrificantes, cargas, e semelhante podem ser combinados com a cisteamina ou cistamina. Para composições sólidas, diluentes são tipicamente necessários para aumentar o volume de um tablete de modo que um tamanho prático seja proporcionado por compressão. Diluentes adequados incluem fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, celulose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco e açúcar em pó. Aglutinantes são usados para conferir qualidades coesivas a uma formulação de tablete, e assim garantem que um tablete permaneça intacto após compressão. Materiais aglutinantes adequados incluem, mas não são limitados a, amido (incluindo amido de milho e amido pré-gelatinizado), gelatina, açúcares (incluindo sacarose, glicose, dextrose e lactose), poli(etileno-glicol), ceras, e gomas naturais e sintéticas, e.g., acácia, alginato de sódio, poli(vinil-pirrolidona), polímeros celulósicos (incluindo hidróxi-propil-celulose, hidróxi-propil-metil-celulose, metil-celulose, hidróxi-etil-celulose, e semelhante), e Veegum. Lubrificantes são usados para facilitar a manufatura de tablete; exemplos de lubrificantes adequados incluem, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, e estão tipicamente presentes em não mais do que



aproximadamente 1 por cento em peso em relação ao peso de tablete. Desintegrantes são usados para facilitar a desintegração ou a “fragmentação” de tablete após a administração, e são geralmente amidos, argilas, celulose, alginas, gomas ou polímeros reticulados. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada também pode conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes umectantes ou emulsificadores, agentes tamponantes de pH e semelhante, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, acetato de sódio e trietanol-amina, oleato de trietanol-amina, e semelhante. Se desejado, agentes aromatizantes, colorantes e/ou edulcorantes também podem ser adicionados. Outros componentes opcionais para incorporação em uma formulação oral aqui incluem, mas não são limitados a, conservantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, e semelhante. Cargas incluem, por exemplo, materiais insolúveis tais como dióxido de silício, óxido de titânio, alumina, talco, caulim, celulose em pó, celulose microcristalina, e semelhante, bem como materiais solúveis tais como manitol, uréia, sacarose, lactose, dextrose, cloreto de sódio, sorbitol, e semelhante.

Uma composição farmacêutica também pode compreender um agente estabilizador tal como hidróxi-propil-metil-celulose ou poli(vinil-pirrolidona), como descrito em Patente U.S. de No. 4.301.146. Outros agentes estabilizadores incluem, mas não são limitados a, polímeros celulósicos tais como hidróxi-propil-celulose, hidróxi-etil-celulose, metil-celulose, etil-celulose, acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, trimetilato de acetato de celulose, ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, celulose microcristalina e sódio-carbóxi-metil-celulose; e polímeros e copolímeros de vinila tais como poli(acetato de vinila), ftalato de acetato de polivinila, copolímero de acetato de vinila / ácido crotônico, e copolímeros de etileno - acetato de vinila. O agente estabilizador está presente em uma quantidade eficaz para proporcionar o efeito de estabilização desejado; geralmente, isto

significa que a razão de cisteamina ou cistamina para o agente estabilizador é de pelo menos cerca de 1:500 p/p, mais comumente de cerca de 1:99 p/p.

Os tabletes são manufaturados primeiro por revestimento entérico de cisteamina ou cistamina. Um método para formar tabletes aqui é por compressão direta dos pós contendo a cisteamina ou cistamina entericamente revestida, opcionalmente em combinação com diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, colorantes, estabilizadores ou semelhante. Como uma alternativa à compressão direta, tabletes comprimidos podem ser preparados usando processos de granulação úmida ou granulação seca. Tabletes também podem ser moldados em vez de comprimidos, partindo de um material umedecido contendo um lubrificante solúvel em água.

Em uma modalidade alternativa, a cisteamina ou cistamina entericamente revestida são granuladas e a granulação é comprimida em um tablete ou uma cápsula é cheia com a granulação. Materiais de cápsula podem ser quer duros quer moles, e são tipicamente vedados, tais como com bandas de gelatina ou semelhante. Tabletes e cápsulas para uso oral geralmente incluirão um ou mais excipientes comumente usados aqui discutidos.

Para administração da forma de dosagem, i.e, o tablete ou a cápsula compreendendo a cisteamina ou cistamina entericamente revestida, é usado um peso total dentro da faixa de aproximadamente 100 mg a 1.000 mg. A forma de dosagem é oralmente administrada a um paciente sofrendo de uma condição para a qual uma cisteamina ou cistamina tipicamente seria indicada, incluindo, mas não limitada a cistinose e doenças neurodegenerativas tais como doenças de Huntington, Alzheimer e Parkinson.

As composições da descrição podem ser usadas em combinação com outras terapias úteis para tratar cistinose e doenças e distúrbios neurodegenerativos. Por exemplo, terapia de indometacina (Indocid® ou Endol®) é um antiinflamatório usado para tratar artrite reumatóide e lumbago, mas pode ser usada para reduzir perda de água e de

eletrólito de urina. Em crianças com cistinose, indometacina reduz o volume de urina e portanto o consumo de líquido em cerca de 30%, algumas vezes em 50%. Na maioria dos casos isto está associado com uma melhoria do apetite. Tratamento com indometacina é geralmente seguido por vários anos.

5                    Outras terapias podem ser combinadas com os métodos e as composições da descrição para tratar doenças e distúrbios que são atribuídos à ou resultam da cistinose. Perda de fósforo urinário, por exemplo, acarreta raquitismo, e pode ser necessário dar um suplemento de fósforo. Carnitina é perdida na urina e níveis sanguíneos são baixos. Carnitina permite que  
10                    gordura seja usada pelos músculos para proporcionar energia. Suplementação hormonal é algumas vezes necessária. Algumas vezes a glândula tireóide não produzirá hormônios de tireóide suficientes. Isto é dado como tiroxina (gotas ou tabletes). Tratamento de insulina é algumas vezes necessário se diabetes aparece, quando o pâncreas não produz insulina suficiente. Estes tratamentos  
15                    têm se tornado raramente necessários em crianças que são tratadas com cisteamina, porque o tratamento protege a tireóide e o pâncreas. Alguns meninos adolescentes requerem um tratamento de testosterona se a puberdade estiver atrasada. Terapia de hormônio de crescimento pode ser indicada se crescimento não for suficiente a despeito de um bom equilíbrio de hidro-  
20                    eletrólitos. Conseqüentemente, tais terapias podem ser combinadas com os métodos e as composições de cisteamina e cistamina entericamente revestidas da descrição.

                    A efetividade de um método ou de uma composição da descrição pode ser avaliada pela medição de concentrações de cistina em  
25                    leucócito. Terapia e ajuste de dosagem podem ser feitas por um especialista médico dependendo de, por exemplo, da severidade de cistinose e/ou da concentração de cistina. Terapias adicionais incluindo o uso de omeprazol (Prilosec®) podem reduzir estes sintomas.

                    Em adição, várias pró-drogas podem ser “ativada” pelo uso de

cisteamina entericamente revestida. Pró-drogas são farmacologicamente inertes, elas mesmas não funcionam no corpo, mas uma vez tendo sido absorvidas, elas, as pró-drogas, se decompõem. A abordagem de pró-droga tem sido bem sucedida em numerosas áreas terapêuticas incluindo antibióticos, anti-histamínicos e tratamentos de úlcera. A vantagem do uso de pró-drogas é que o agente ativo está quimicamente camuflado e nenhum agente ativo é liberado até que a droga tenha saído do intestino e entrado nas células do corpo. Por exemplo, numerosas pró-drogas usam ligações S-S. Agentes redutores fracos, tal como cisteamina, reduzem estas ligações e liberam a droga. Conseqüentemente, as composições da descrição são úteis em combinação com pró-drogas para liberação temporizada da droga. Neste aspecto, uma pró-droga pode ser administrada seguida pela administração de uma composição de cisteamina entericamente revestida da invenção (em uma hora desejada) para ativar a pró-droga.

É para ser entendido quantidade eficaz embora a invenção tenha sido descrita conjuntamente com suas modalidades específicas, que a descrição acima bem como os exemplos que seguem são intencionados para ilustrarem e não limitarem o escopo da invenção. Outros aspectos, vantagens e modificações dentro do escopo da invenção serão evidentes para aquelas pessoas experientes na técnica à qual a invenção pertence.

## EXEMPLOS

**Indivíduos.** Crianças com cistinose,  $\geq 12$  anos de idade e tomando bitartarato de cisteamina regular (Cystagon; Mylan, Morgantown, WV) foram recrutadas para o estudo (Tabela I). Pacientes de controle adultos foram recrutados localmente. Pacientes com cistinose tiveram um nível médio de cistina em leucócito de menor do que 2,0 nmol de 1/2-cistina/mg de proteína durante o ano passado. Terapia de Cisteamina foi descontinuada 2 dias antes da admissão, e supressores ácidos, antibióticos, drogas antiinflamatórias não-esteroidais, agentes pró-cinéticos, e anti-histamínicos

foram descontinuados 2 semanas antes da admissão. Nenhum dos pacientes havia sofrido transplantação de rim. Química de linha base, estudo sorológico de *Helicobacter pylori*, contagem de sangue completa, e análise de urina foram realizados.

| <b>Tabela I. Dados de paciente com cistinose</b> |                         |             |                      |                                         |                                           |
|--------------------------------------------------|-------------------------|-------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Paciente</b>                                  | <b>Idade<br/>(anos)</b> | <b>Sexo</b> | <b>Peso<br/>(kg)</b> | <b>Dose de<br/>Cisteamina<br/>(mg)*</b> | <b>Creatinina em<br/>soro<br/>(mg/dl)</b> |
| 1                                                | 16                      | Masculino   | 61,5                 | 500                                     | 1,0                                       |
| 2                                                | 14                      | Masculino   | 39,4                 | 406                                     | 1,2                                       |
| 3                                                | 13                      | Feminino    | 39,1                 | 406                                     | 1,5                                       |
| 4                                                | 19                      | Feminino    | 38,1                 | 406                                     | 1,4                                       |
| 5                                                | 13                      | Feminino    | 50,1                 | 500                                     | 1,0                                       |
| 6                                                | 16                      | Masculino   | 58,7                 | 500                                     | 3,1                                       |

5 \* Dose de base cisteamina liberada em vários sítios de liberação

**Liberação de bitartarato de cisteamina.** Cisteamina foi infundida através de um tubo nasoentérico de borracha de silicone (Dentsleeve Pty Ltd, Austrália), 3 mm em diâmetro e 4,5 metros de comprimento. O tubo, especificamente feito para este estudo, tinha uma ponta pesada de tungstênio, e imediatamente proximal a esta estava um balão inflável (capacidade de 5-ml). Imediatamente proximal ao balão estava uma porta de infusão (1 mm de diâmetro) através da qual a droga foi liberada. Após um jejum durante a noite (exceto para água), a dose de bitartarato de cisteamina (10 mg/kg/dose de base, máximo de 500 mg) foi dissolvida em 10 ml de água e infundida durante 1 a 2 minutos. No dia 1 do estudo, o tubo nasoentérico foi inserido no estômago. Pelo dia 3 do estudo o tubo havia passado dentro do intestino delgado (SI) proximal imediatamente distal ao ligamento de Treitz (confirmado fluoroscopicamente). O balão foi então inflado, e peristalsia avançou o tubo distalmente. A posição do tubo dentro do ceco foi confirmado fluoroscopicamente no dia 5 (dia 7 em 4 pacientes por causa do trânsito lento). Se o tubo havia migrado muito rápido, ele foi retraído para a localização desejada.

**Medições de gastrina, cisteamina em soro, e de cistina em leucócito.** Após um jejum durante a noite (exceto para água) amostras de

sangue foram tiradas na linha base e em intervalos variados após liberação intraluminal de cisteamina. Níveis de gastrina em soro foram então medidos em 30, 60, 90, e 120 minutos e 3 e 4 horas; níveis de cisteamina foram medidos em 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, e 150 minutos e 3, 4, 6, 8, 10, 12, e 16 horas; níveis de cistina em leucócito foram medidos em 1, 2, 3, 4, 6, e 12 horas em pacientes com apenas cistinose. Gastrina foi medida em picogramas/ml com o kit de radioimunoensaio de gastrina Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, Calif). Níveis de cistina em leucócito foram medidos em nmol semi-cistine por mg proteína por Cystine Determination Lab (La Jolla, Calif).

Para medir cisteamina em plasma, 100-  $\mu$ L de amostras de plasma foram coletados em recipientes de vácuo heparinizados e centrifugados em uma centrífuga dentro de 1 hora, e plasma foi armazenado a  $-18^{\circ}\text{C}$ . A concentração de cisteamina foi medida pelo uso de espectroscopia de massa tandem (API 2000 LC/MS/MS; Applied Biosystems, Foster City, Calif). Concentrações de cisteamina foram calculadas com uma curva de calibração que foi preparada por inoculação de plasma com soluções tamponadas de cisteamina, e amostras de controle de qualidade foram analisadas em cada batelada.

**Análise estatística.** Análise de variância de medidas repetidas de probabilidade máxima restrita a modelo misto (REML) em indivíduos como um efeito aleatório foi realizada nos níveis absolutos de cistina em leucócito, nas mudanças de nível de cistina em leucócito a partir da linha base, e na “área sob a curva” (AOC) para mudanças de nível de cistina em leucócito a partir da linha base após administração de cisteamina para os indivíduos com cistinose. AOC é computacionalmente análoga à área sob a curva, mas é aplicada quando valores estão predominantemente diminuindo abaixo dos valores de linha base. Valores de AOC grandes refletem diminuições grandes, e uma AOC negativa reflete um aumento efetivo em

valor. Efeitos principais para sítio de liberação, tempo após liberação, e a interação entre sítio e tempo foram testados, exceto somente o efeito de sítio foi testado para AOCs. Na ausência de interação significativa quando um efeito principal foi detectado, teste de diferença honestamente significativa (HSD) de Tukey foi aplicado para identificar onde diferenças ocorreram dentro de uma probabilidade de se fazerem uma ou mais descobertas falsas (*family wise error rate*) de 5%. O procedimento de HSD de Tukey controla o nível de significância total quando se realizam todas as comparações em pares. Uma análise adicional foi realizada com  $C_{\max}$  de cisteamina em plasma adicionada no modelo de AOC.

Análises de variância de medidas repetidas de REML com indivíduos como um efeito aleatório também foram realizadas como descrito acima sobre AUC e a  $C_{\max}$  no decorrer do tempo para níveis de time for níveis de cisteamina em plasma separadamente para os indivíduos com cistinose e indivíduos de controle e com ambos os grupos de indivíduos combinados. Diferenças entre médias para os 3 sítios foram testadas, mas efeitos de interação de sítio x grupo e grupo para os grupos combinados. e um efeito de sítio foi detectado, HSD de Tukey foi aplicado para determinar quais sítios diferiram uns dos outros.

Análises de variância de medidas repetidas de REML também foram realizadas como descrito acima sobre níveis de gastrina. As análises foram realizadas em 2 versões de conjuntos de dados: o conjunto de dados inteiro e todos os dados após omissão de observações coletadas em 30 minutos (1 indivíduo perdeu uma amostra de sangue retirada a 30 minutos após a liberação de cisteamina de intestino delgado). Foi usado um nível de significância de 5% sem ajuste de todo o teste estatístico.

Seis pacientes com cistinose, (3 masculinos, 3 femininos) com uma idade média de 15,2 anos (faixa de 13-19 anos) foram recrutados para o estudo (Tabela I). Oito pacientes de controle adultos saudáveis (6 masculinos,

2 femininos) com uma idade média de 23,2 anos (faixa de 19-28 anos) foram incluídos. Nenhuma das crianças com cistinose havia sofrido transplantação de rim. Todos os indivíduos de controle receberam 500 mg de base cisteamina, enquanto que a dose média para indivíduos com cistinose foi 453 mg (faixa de 406-500 mg). Todos os indivíduos tiveram resultados de teste de função hepática normal. Em todos os indivíduos o tubo nasoentérico passou com sucesso do estômago para dentro do SI superior; contudo, ele não avançou mais em 2 indivíduos com cistinose. Em 2 dos indivíduos de controle o tubo apenas alcançou o íleo médio mas, contudo, avançou para o ceco em 8 indivíduos (4 indivíduos de controle, 4 com cistinose). Não houve efeitos adversos relatados com a inserção ou remoção do tubo nasoentérico (Figura 1).

**Sintomas.** Apenas 2 pacientes (1 masculino, 1 feminino) com cistinose relataram sintomas de GI regulares antes do estudo, e estes haviam respondido à terapia de supressão de ácido. O indivíduo masculino teve ânsia de vômito e êmese severas cerca de 15 minutos após receber cisteamina intragástrica mas não teve quaisquer sintomas quando a droga foi infundida para dentro do intestino delgado proximal. A criança feminina com cistinose teve uma náusea transiente suave após apenas a liberação de droga no SI. Nenhum outros sintomas foram relatados após qualquer outra liberação de cisteamina nas crianças com cistinose. Não houve eventos adversos associados com a inserção ou a remoção do tubo.

**Cisteamina em plasma.** Dentre os indivíduos com cistinose conforme medida por análise de variância, as  $C_{max}$  e AUCs (do gradiente de concentração-tempo) médias de cisteamina em plasma diferiram pelo sítio de liberação de cisteamina (ambos  $P < 0.03$ ). Sítio (<sup>†</sup>) refere-se a qualquer um dos pacientes com cistinose ou indivíduos de controle. Para as AUCs de cisteamina em plasma, a média diferiu entre o sítio de liberação duodenal e ambos os sítios de liberação gástricos e cecais (global de HSD de Tukey <



0,05). Dentre os indivíduos de controle, a AUC média não diferiu dentre os sítios de liberação ( $P > 0,4$ ),  $C_{\max}$  média diferiu ( $P < 0,05$ ). Para ambos os grupos de controle e de cistinose os valores médios de  $C_{\max}$  diferiram apenas entre o duodeno e o ceco; valores médios de  $C_{\max}$  após liberação duodenal versus gástrica ou gástrica versus cecal não foram estatisticamente diferentes (Tabelas II e III).

**Tabela II.** Níveis médios de medições de  $C_{\max}$  e de área sob a curva (AUC) de cisteamina em plasma ( $\mu\text{mol/L}$ ) em indivíduos com cistinose, controles, e indivíduos de controle e com cistinose combinados, após liberação de cisteamina em estômago, intestino delgado, e ceco

|                   | Cistinose<br>$C_{\max}$ | Cistinose<br>AUC | Controle<br>$C_{\max}$ | Controle<br>AUC | Combinado<br>$C_{\max}$ | Combinado<br>AUC |
|-------------------|-------------------------|------------------|------------------------|-----------------|-------------------------|------------------|
| Estômago          | 35,5<br>(20,5)          | 3006<br>(1112)   | 39,5<br>(16,4)         | 3613<br>(1384)  | 37,8<br>(17,6)          | 3353<br>(1267)   |
| Intestino delgado | 55,8<br>(13,0)          | 4299<br>(1056)   | 51,1<br>(20,7)         | 3988<br>(1659)  | 53,2<br>(17,4)          | 4047<br>(1376)   |
| Ceco              | 21,9<br>(13,1)          | 3002<br>(909)    | 23,1<br>(15,3)         | 2804<br>(1323)  | 22,5<br>(13,2)          | 2903<br>(1056)   |

Os desvio padrão estão entre parênteses

**Tabela III.** Comparações de medições médias de AUC e de  $C_{\max}$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) de cisteamina em plasma para indivíduos com cistinose combinado e indivíduos de controle dentre os sítios de liberação

|                  | AUC   | $C_{\max}$ |
|------------------|-------|------------|
| Valor de P *     | <0,01 | <0,01      |
| Estômago vs SI   | +     | +          |
| Estômago vs Ceco | -     | -          |
| SI vs Ceco       | +     | +          |

+ Diferença significativa usando o teste de HSD de Tukey ( $\alpha = 0,05$ )

- Sem diferença significativa

\* Teste de ANOVA para igualdade de três sítios de liberação

Quando dados dos indivíduos de controle foram combinados com dados de indivíduo com cistinose, houve apenas um efeito de grupo ( $P < 0,05$ ) e um efeito de sítio ( $P < 0,01$ ) para AUCs, com uma diferença significativa entre níveis médios de AUC para duodeno versus ambos o estômago e ceco. Valores de  $C_{\max}$  diferiram dentre os sítios ( $P < 0,01$ ) mas não entre os grupos ( $P > 0,4$ ). Grupo (\*) refere-se ao sítio de liberação intestinal.  $C_{\max}$  diferiu entre duodeno versus ambos estômago e ceco (Figura 2).

**Cistina em leucócito.** Houve diferenças significativas dentre

os 3 sítios de liberação para níveis de cistina ( $P < 0,04$ ), mudanças de valores de linha base ( $P < 0,0001$ ), e AOCs para mudanças a partir da linha base ( $P < 0,02$ ). Um teste de HSD de Tukey, que controla comparações múltiplas, mostrou que os níveis médios de cistina em leucócito diferiram entre os sítios ceco e estômago, mas que ceco versus duodeno e estômago versus duodeno produziram valores médios similares. Quando AOCs ou níveis de cistina absolutos a partir dos níveis de linha base foram avaliados, as diferenças significativas nos sítios foram verificadas entre o duodeno e ambos o estômago e ceco, mas não entre estômago e ceco ( $P$  global de HSD de Tukey  $< 0,05$ ) (Figura 3). AUC e  $C_{\max}$  de cisteamina em plasma contribuíram com um efeito estatístico sobre AOC ( $P < 0,001$  e  $< 0,02$ , respectivamente), até mesmo após controle para sítio de liberação (Figura 4).

**Gastrina em sangue.** Para o conjunto de dados totais de gastrina, houve uma diferença significativa dentre as médias para os sítios de liberação diferentes ( $P < 0,1$ ), com o ceco resultando em uma média menor daquela do estômago e intestino delgado. Ambos os efeitos significativos de grupo \* e sítio † foram detectados após omissão de observações de 30 minutos após liberação ( $P < 0,05$  e  $P < 0,01$ , respectivamente). As observações de 30 minutos foram omitidas por causa de um conjunto de dados perdido. Para estas observações, níveis médios de gastrina após liberação no ceco foram diferentes daqueles do duodeno e do estômago, embora os últimos não diferissem uns dos outros. O 1 menino (14 anos) que teve sintomas GI severos após liberação de cisteamina intragástrica, mas não entérica ou cecal, teve um aumento em gastrina de linha base de 70 pg/ml para 121 pg/ml a 30 minutos após cisteamina gástrica. Dentro do grupo de controle, mais da metade dos níveis de gastrina de linha base e pós-cisteamina permaneceu indetectável ( $< 25$  pg/ml), e nenhum dos indivíduos de controle teve um aumento significativa em gastrina após liberação de cisteamina em qualquer sítio.

É requerido que pacientes com cistinose tomem cisteamina

oral (Cystagon) a cada 6 horas, dia e noite. Quando tomada regularmente, cisteamina pode diminuir cistina intracelular em até 90% (conforme medido em células brancas do sangue circulantes), e tem sido mostrado que isto reduz a velocidade de progressão para insuficiência / transplantação de rim e também evita a necessidade de terapia de substituição de tireóide. Infelizmente, por causa do regime de tratamento estrito e dos sintomas associados, não adesão à terapia de cisteamina permanece um problema, particularmente dentre pacientes adolescentes e adultos jovens. Certamente, pela redução da frequência de dosagem de cisteamina requerida adesão pode ser melhorada. A descrição mostra uma forte associação estatística entre a concentração máxima em plasma ( $C_{\max}$ ) de cisteamina e medições de AOC para cistina em leucócito ( $P < 0,001$ ). Uma  $C_{\max}$  mais alta é alcançada após liberação de cisteamina no intestino delgado do que quando infundida no estômago ou cólon; isto pode ser devido à taxa de captação melhorada do SI, área superficial maior do SI, ou menos cisteamina sofrendo eliminação de primeira passagem hepática quando absorvida rapidamente através do intestino delgado. Quando dados foram combinados para pacientes com indivíduos com cistinose e de controle, houve uma diferença estatística entre liberação duodenal versus ambas gástrica e colônica para níveis de AUC e  $C_{\max}$  de cisteamina em plasma (ambos  $P < 0,05$ ). A falta de significância estatística similar para o grupo de cistinose sozinho pode simplesmente refletir o número pequeno de pacientes estudados. Mudanças dos níveis de cistina em leucócito de linha base foram estatisticamente significativas para níveis absolutos de cistina e para AOC quando cisteamina foi infundida no duodeno comparado com ambos estômago e cólon. Como mostrado em Figura 3, os níveis de cistina em leucócito permaneceram abaixo de níveis de pré-liberação por até 12 horas após uma única dose de cisteamina no intestino delgado. Isto sugeriria que captação eficaz de cisteamina através de SI, pela causação de uma AUC e  $C_{\max}$  mais alta no gradiente de tempo-concentração

de cisteamina, poderia acarretar diminuição prolongada de cistina em leucócito e possivelmente dosagem diária menos freqüente. Outra explanação seria que pelo alcance de uma concentração de cisteamina em plasma suficientemente alta, mais droga alcança o lisossomo (onde cistina se  
5 acumula). No lisossomo a cisteamina reage com cistina formando o dissulfeto misto de cisteamina e cistina. O dissulfeto misto sai do lisossomo presumivelmente via o carreador de lisina. No citosol o dissulfeto misto pode ser reduzido por sua reação com glutathione. A cisteína liberada pode ser usada para síntese de proteína e glutathione. A cisteamina liberada de dissulfeto misto  
10 reentra no lisossomo onde pode reagir com outra molécula de cisteína. Assim 1 molécula de cisteamina pode liberar muitas moléculas de cistina do lisossomo. Este estudo mostrou uma diminuição drástica em cistina de leucócito dentro de uma hora da liberação de cisteamina. Em retrospectiva, a descoberta deste estudo foi que os níveis de cistina em leucócito  
15 permaneceram no nível de 1 hora por 24 horas, e até mesmo em 48 horas após liberação os níveis não haviam retornado para o nível de pré-cisteamina.

Cisteamina é um potente secretagogo de ácido gástrico que tem sido usado em animais de laboratório para induzir ulceração duodenal; estudos em humanos e animais têm mostrado que hipersecreção de ácido  
20 gástrico induzida por cisteamina é mais provavelmente mediada através de hipergastrinemia. Em estudos prévios realizados em crianças com cistinose que sofriam de sintomas gastrointestinais superiores regulares, foi mostrado que uma dose oral única de cisteamina (11-23 mg/kg) causa hipergastrinemia e um aumento de duas a 3 vezes em hipersecreção de ácido gástrico. Sintomas  
25 sofridos por estes indivíduos incluíram dor abdominal, azia, náusea, vômito, e anorexia. O interessante é que apenas 2 de 6 indivíduos com cistinose (sabidamente sofrendo de sintomas de GI induzidos cisteamina regular) tiveram sintomas e níveis de gastrina aumentados, incluindo náusea, ânsia de vômito, e desconforto após cisteamina intragástrica. Níveis de gastrina

estavam apenas disponíveis após administração em intestino delgado em 1 das  
2 crianças e os níveis permaneceram iguais aos da linha base. Nenhuma  
criança teve sintomas após liberação de cisteamina entérica. Nenhum dos  
outros pacientes com cistinose ou indivíduos de controle tiveram um aumento  
5 em níveis de gastrina com cisteamina infundida em qualquer sítio. Isto  
sugeriria que hipergastrinemia induzida por cisteamina pode ocorrer como um  
efeito local sobre células-G antral-predominantes gástricas apenas em  
indivíduos suscetíveis. Em adição, níveis de gastrina em plasma normalmente  
alcançaram pico após liberação intragástrica dentro de 30 minutos, enquanto  
10 que os níveis de cisteamina em plasma alcançaram o pico mais tarde.<sup>8,10</sup> Em  
2 estudos prévios, foi mostrado que crianças com cistinose possuem um  
aumento significativo em níveis de gastrina de plasma após receberem  
cisteamina intragástrica; como parte destes critérios de entrada de estudo  
todos os indivíduos sofreram, contudo, de sintoma de GI regular. Dados deste  
15 estudo sugeririam que cisteamina não causa hipergastrinemia, e portanto  
hipersecreção de ácido, em todos os pacientes com cistinose. Assim terapia de  
supressão de ácido não seria recomendado em pacientes com cistinose sem  
sintomas de GI superior.

Os dados sugerem que administração direta de cisteamina no  
20 jejuno pode resultar em diminuição prolongada de cistina em leucócito. Em  
um estudo prévio, uma criança que tinha tubo de alimentação gastrojejunal  
para aversão de alimentação oral e sintomas UGI severos, respondeu à  
cisteamina intrajejunal com um aumento de 3 vezes em gastrina de soro em  
comparação com a administração de droga no estômago. A resposta de cistina  
25 em leucócito não foi medida nesta criança. Portanto pacientes com tubos de  
alimentação jejunal terão que ser adicionalmente avaliados.

Figuras 5 e 6 mostram os resultados de um paciente que  
permaneceu sob cisteamina-EC duas vezes ao dia por um período de tempo  
prolongado. Durante este período os níveis de cistina em leucócito do

paciente têm sido medidos regularmente. A dose dupla diária de cisteamina-EC é titulada contra os níveis de cistina e os sintomas dos pacientes. Os níveis de cistina do paciente tem sido de 0,4, 1,0, 0,36.

5 Este estudo proporciona dados que podem ser usados para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com cistinose. A presente formulação de Cystagon compreende cisteamina em uma cápsula que dissolverá rapidamente ao contato com água, mais provavelmente dentro do estômago.

10 Embora numerosas modalidades e características tenham sido acima descritas, será entendido por aquelas pessoas experientes na técnica que modificações e variações das modalidades e características descritas podem ser feitas sem se desviarem dos ensinamentos da descrição ou do escopo da invenção como definido pelas reivindicações anexas

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de compreender:

um agente terapêutico de cistinose revestido que possui captação aumentada no intestino delgado comparado com um agente terapêutico de cistinose não-revestido quando administrado oralmente.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico de cistinose revestido compreende uma cisteamina ou um derivado de cisteamina.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico de cistinose revestido compreende um revestimento que libera o agente terapêutico quando a composição alcança o intestino delgado ou uma região do trato gastrointestinal de um indivíduo no qual o pH é maior do que pH 4,5.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico de cistinose revestido compreende um revestimento selecionado do grupo consistindo de gelatina polimerizada, shellac, copolímero de ácido metacrílico de tipo C NF, ftalato de butirato de celulose, hidrogeno-ftalato de celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato de acetato de polivinila (PVAP), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimetilato de acetato de celulose (CAT), ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, acetato de hidróxi-propil-metil-celulose, succinato de dioxipropil-metil-celulose, carbóxi-metil-etil-celulose (CMEC), succinato de acetato de hidróxi-propil-metil-celulose (HPMCAS), e copolímeros e polímeros de ácido acrílico, tipicamente formados de acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila com copolímeros de ésteres de ácido acrílico e de ácido metacrílico.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser formulada para administração oral.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada

pelo fato de adicionalmente compreender um veículo farmacêuticamente aceitável.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender um estabilizador.

5 8. Composição, caracterizada pelo fato de compreender:  
uma cistamina ou um derivado de cistamina entericamente revestido.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o revestimento entérico de cistamina ou derivado de  
10 cistamina entericamente revestido libera a cistamina ou o derivado de cistamina quando a composição alcança o intestino delgado ou uma região do trato gastrointestinal de um indivíduo no qual o pH é maior do que pH 4,5.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o revestimento entérico é selecionado do grupo  
15 consistindo de gelatina polimerizada, shellac, copolímero de ácido metacrílico de tipo C NF, ftalato de butirato de celulose, hidrogeno-ftalato de celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato de acetato de polivinila (PVAP), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimetilato de acetato de celulose (CAT), ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, acetato de hidróxi-propil-metil-  
20 celulose, succinato de dioxipropil-metil-celulose, carbóxi-metil-etil-celulose (CMEC), succinato de acetato de hidróxi-propil-metil-celulose (HPMCAS), e copolímeros e polímeros de ácido acrílico, tipicamente formados de acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila com copolímeros de ésteres de ácido acrílico e de ácido metacrílico.

25 11. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de ser formulada para administração oral.

12. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um veículo farmacêuticamente aceitável.



13. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de compreender um estabilizador.

14. Composição, caracterizada pelo fato de compreender:

5 uma cistamina ou um derivado de cistamina entericamente revestido.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o revestimento entérico de cistamina ou derivado de cistamina entericamente revestido libera a cistamina ou o derivado de cistamina quando a composição alcança o intestino delgado ou  
10 uma região do trato gastrointestinal de um indivíduo no qual o pH é maior do que pH 4,5.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o revestimento entérico é selecionado do grupo consistindo de gelatina polimerizada, shellac, copolímero de ácido metacrílico  
15 de tipo C NF, ftalato de butirato de celulose, hidrogeno-ftalato de celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato de acetato de polivinila (PVAP), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimetilato de acetato de celulose (CAT), ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, acetato de hidróxi-propil-metil-celulose, succinato de dioxipropil-metil-celulose, carbóxi-metil-etil-celulose  
20 (CMEC), succinato de acetato de hidróxi-propil-metil-celulose (HPMCAS), e copolímeros e polímeros de ácido acrílico, tipicamente formados de acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila com copolímeros de ésteres de ácido acrílico e de ácido metacrílico.

17. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de ser formulada para administração oral.  
25

18. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um veículo farmacêuticamente aceitável.

19. Composição de acordo com a reivindicação 14,

caracterizada pelo fato de compreender um estabilizador.

20. Método para tratar um indivíduo com cistinose, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma composição como definida na reivindicação 1 ou 14.

5 21. Método para tratar um indivíduo com uma doença ou um distúrbio neurodegenerativo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo uma composição como definida na reivindicação 8.

10 22. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma composição como definida na reivindicação 1, 8 ou 14 em um veículo farmaceuticamente aceitável.

23. Método de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado pelo fato de adicionalmente compreender tratar o indivíduo com um segundo agente terapêutico.

15 24. Método, caracterizado pelo fato de compreender:  
administrar uma pró-droga;  
administrar uma composição como definida na reivindicação 14 sob condições e em uma quantidade eficaz para ativar a pró-droga..

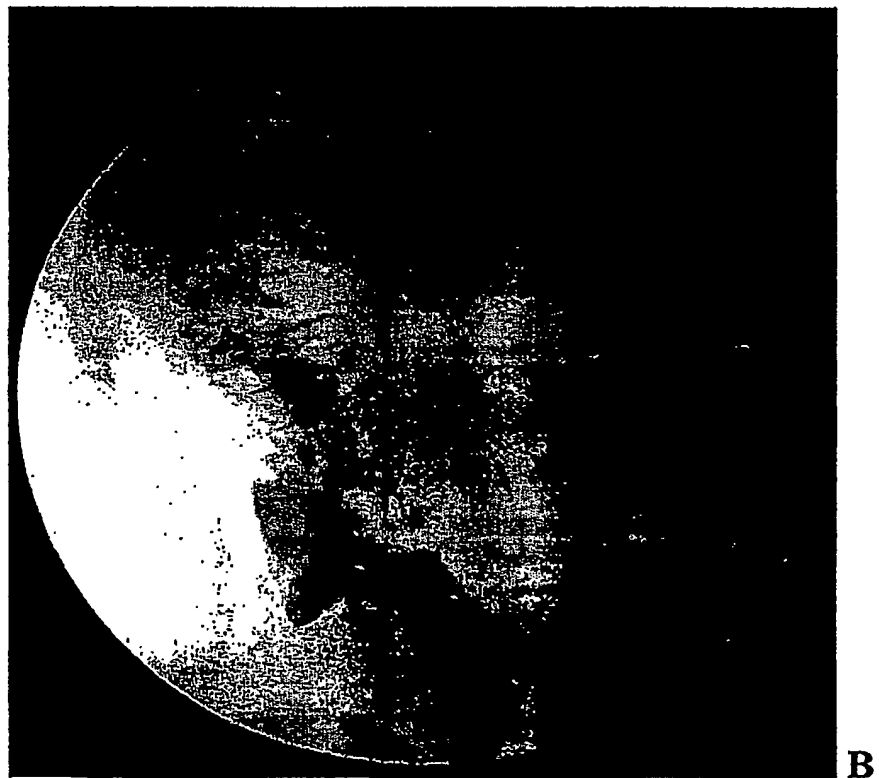
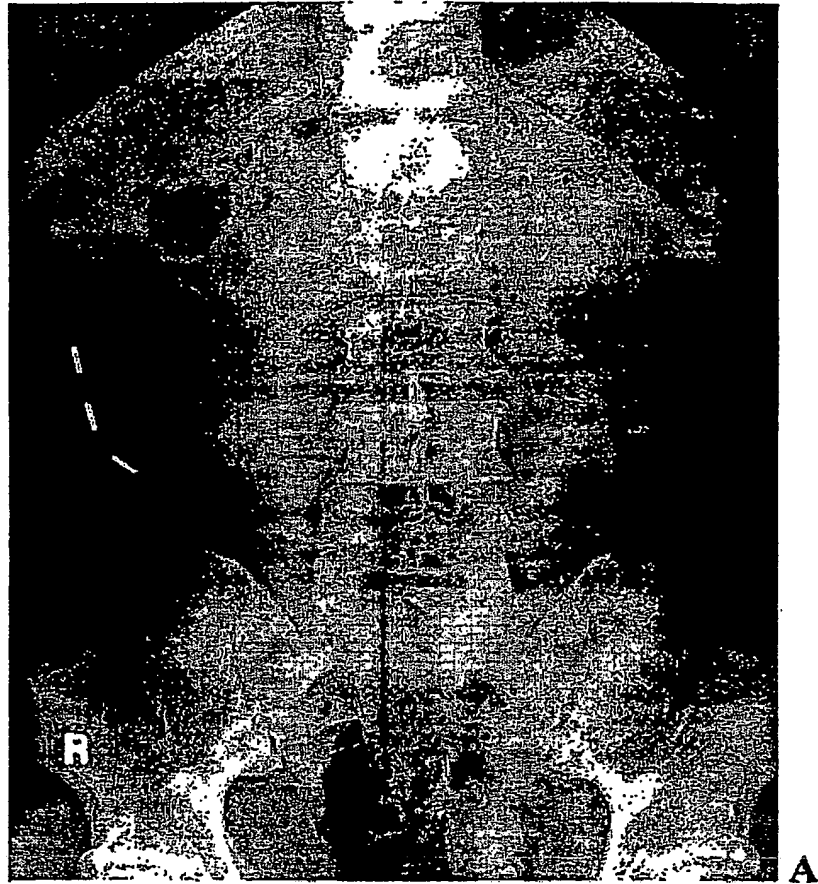


FIGURA 1

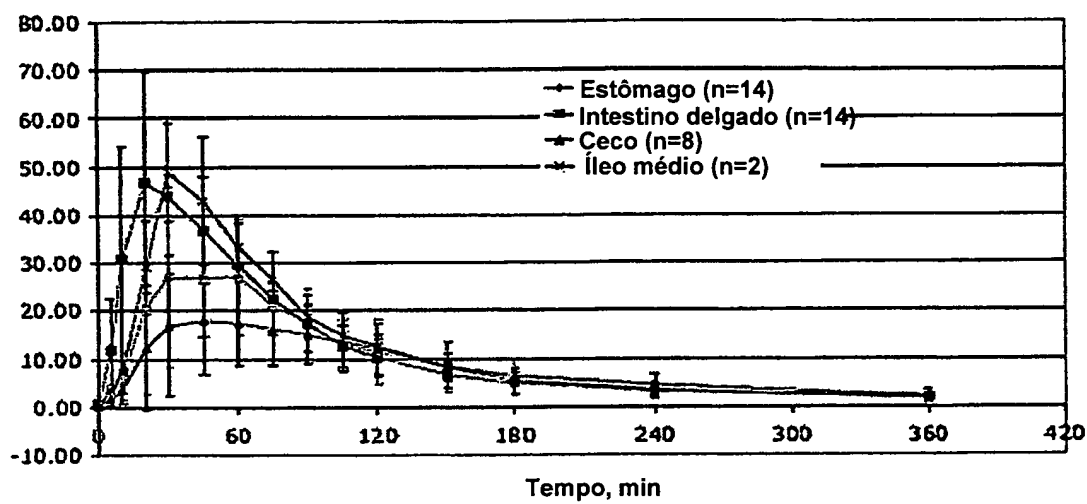


FIGURA 2

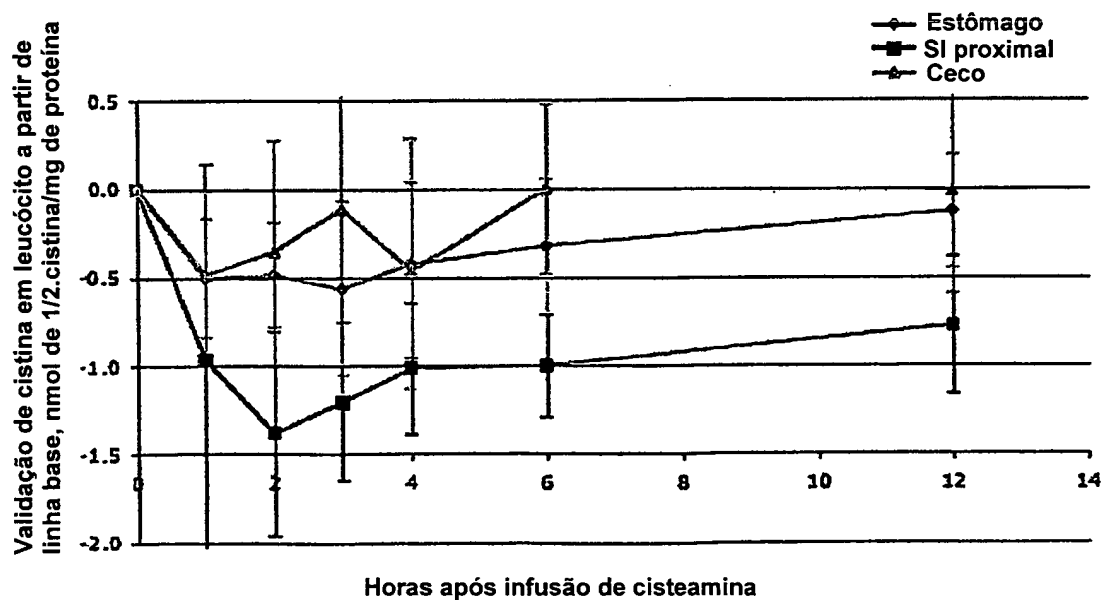


FIGURA 3

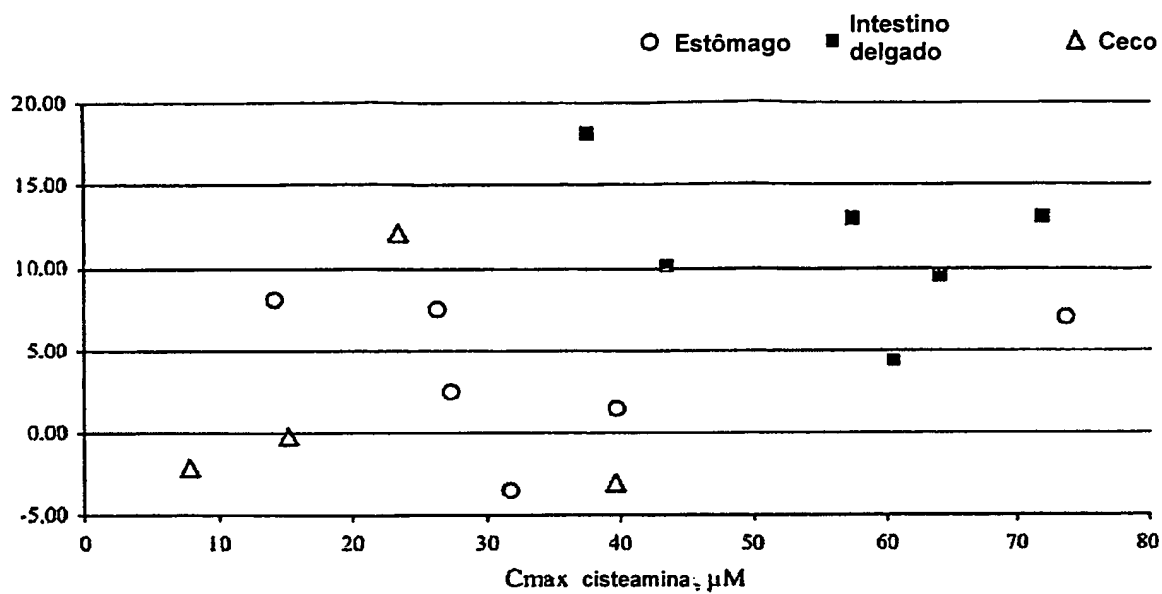


FIGURA 4

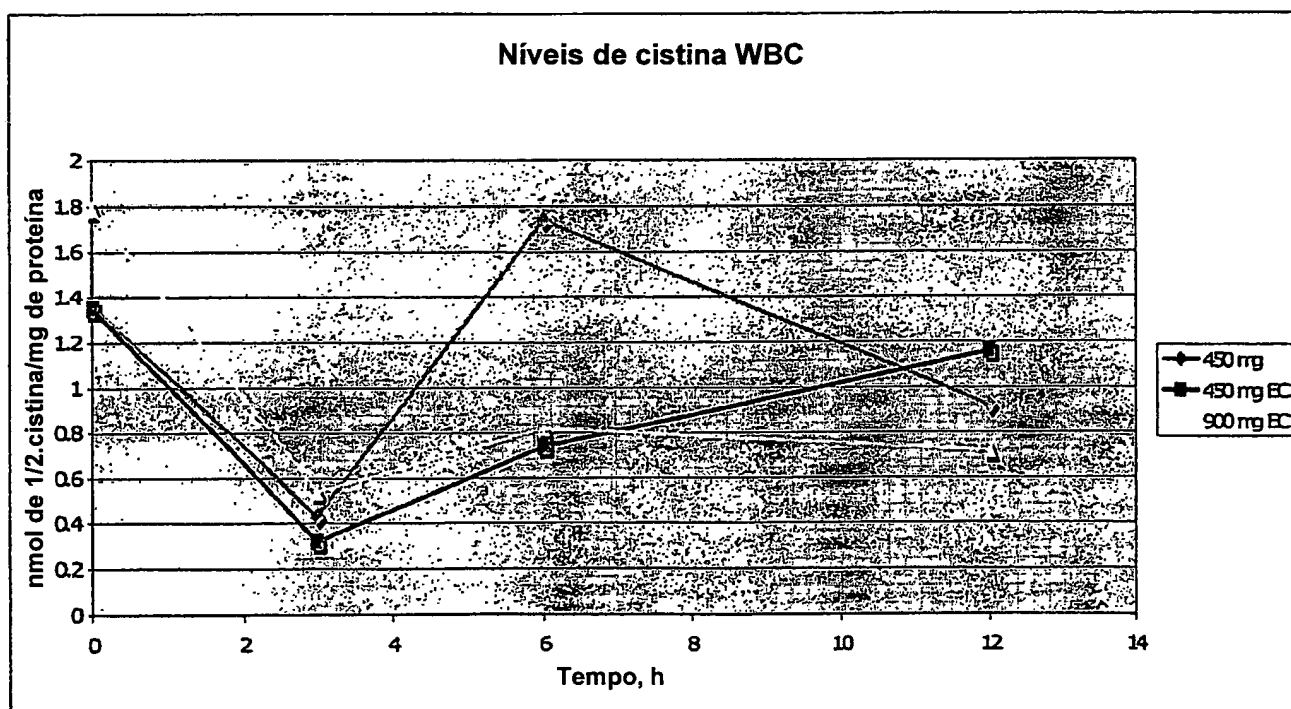


FIGURA 5

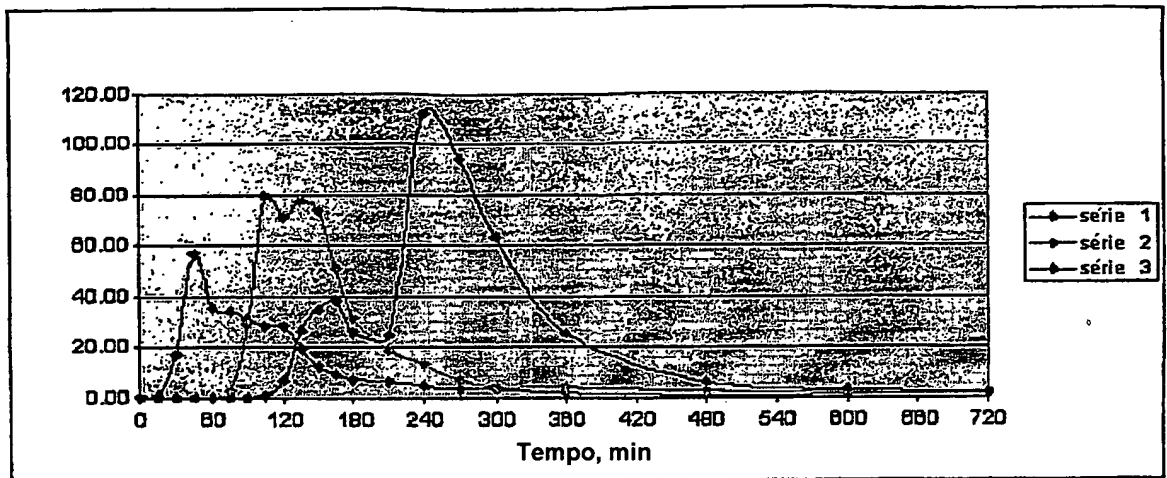


FIGURA 6

RESUMO

“COMPOSIÇÃO, MÉTODOS PARA TRATAR UM INDIVÍDUO COM CISTINOSE E PARA TRATAR UM INDIVÍDUO COM UMA DOENÇA OU UM DISTÚRBIO NEURODEGENERATIVO, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”

A descrição proporciona formulações farmacêuticas orais de cisteamina e cistamina úteis para tratar cistinose e doenças e distúrbios neurodegenerativos. As formulações proporcionam composições de liberação controlada que melhoram a qualidade de vida e efeitos colaterais reduzidos.