



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0819690-7 B1



(22) Data do Depósito: 28/11/2008

(45) Data de Concessão: 30/07/2019

(54) Título: USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CISTEAMINA OU CISTAMINA, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DAS MESMAS

(51) Int.Cl.: A01N 31/00; A61K 31/095.

(30) Prioridade Unionista: 30/11/2007 US 60/991517; 31/07/2008 US 61/085397.

(73) Titular(es): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA.

(72) Inventor(es): RANJAN DOHIL; JERRY SCHNEIDER.

(86) Pedido PCT: PCT US2008085064 de 28/11/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/070781 de 04/06/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/05/2010

(57) Resumo: USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CISTEAMINA OU CISTAMINA, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DAS MESMAS A revelação, no geral, diz respeito ao tratamento de desordens de gordura no fígado compreendendo administrar composições compreendendo produtos de cisteamina. A revelação fornece administração de composições de cisteamina entericamente revestidas para tratar desordens de gordura no fígado, tais como doença do fígado gorduroso não alcoólica (NAFLD) e esteatohepatite não alcoólica (NASH).

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO CISTEAMINA OU CISTAMINA, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DAS MESMAS”

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS DE PATENTE

5

RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica prioridade do pedido de patente provisório U.S. No. 60/991.517 depositado em 30 de novembro de 2007, e pedido de patente provisório U.S. No. 61/085.397 depositado em 31 de julho de 2008, cujas descrições estão aqui incorporadas pela referência na

10

íntegra.

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção, no geral, diz respeito a materiais e métodos para tratar doença do fígado gorduroso usando produtos de cisteamina.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

15

Doença do fígado gorduroso (ou esteatopatie) é frequentemente associada à ingestão excessiva de álcool ou obesidade, mas também tem outras causas, tais como deficiências metabólicas incluindo resistência à insulina e diabetes. Fígado gorduroso resulta do acúmulo de gordura triglicerídeo nos vacúolos das células do fígado resultando na

20

diminuição da função hepática, e possivelmente levando à cirrose ou câncer hepático.

Doença do fígado gorduroso não alcoólica (NAFLD) representa um espectro da doença que ocorre na ausência de abuso de álcool. Um tratamento satisfatório para a doença do fígado gorduroso, tais como

25

NAFLD e NASH não está atualmente disponível.

SUMÁRIO

A revelação fornece um método para tratar um sujeito que sofre de doença do fígado gorduroso compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de cisteamina. Em

30

uma modalidade, a doença do fígado gorduroso é selecionada do grupo que

consiste em doença do fígado com ácido graxo não alcoólica (NAFLD), esteatohepatite não alcoólica (NASH), doença do fígado gorduroso resultante de hepatite, doença do fígado gorduroso resultante de obesidade, doença do fígado gorduroso resultante de diabetes, doença do fígado gorduroso resultante de resistência à insulina, doença do fígado gorduroso resultante de hipertriglicerídeomia, Abetalipoproteinemia, doenças de armazenamento de glicogênio, doença de Weber-Christian, doença de Wolmans, fígado gorduroso agudo da gravidez, e lipodistrofia. Em uma outra modalidade, a dosagem diária total da composição de cisteamina é cerca de 0,5-1,0 g/m².

5 Ainda em uma outra modalidade, a composição de cisteamina é administrada em uma frequência de 4 ou menos vezes por dia (por exemplo, uma, duas ou três vezes por dia). Em uma modalidade, a composição é uma forma de dosagem de liberação atrasada ou controlada que fornece maior dispensação da cisteamina ou derivado de cisteamina ao intestino delgado. A forma de

10 liberação atrasada ou controlada pode fornecer um C_{max} da cisteamina ou derivado de cisteamina, ou um metabólito biologicamente ativo deste, que é pelo menos cerca de 35 %, 50 %, 75 % ou maior que o C_{max} fornecido por um forma de dosagem de liberação imediata contendo a mesma quantidade da cisteamina ou derivado de cisteamina. Ainda em uma outra modalidade, a

15 forma de dosagem de liberação atrasada ou controlada compreende um revestimento entérico que libera a composição de cisteamina quando a composição atinge o intestino delgado ou uma região do trato gastrointestinal de um sujeito em que o pH é maior que cerca de pH 4,5. Por exemplo, o revestimento pode ser selecionado do grupo que consiste em gelatina

20 polimerizada, goma-laca, copolímero de ácido metacrílico tipo C NF, ftalato de butirato de celulose, hidrogeno ftalato de celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato de poli(acetato de vinila) (PVAP), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimeliato de acetato de celulose (CAT), ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato de hidroxipropil metilcelulose, succinato

25

de dioxipropil metilcelulose, carboximetil etilcelulose (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS), e polímeros e copolímeros 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 metacrílico. A composição pode ser administrada oral ou parenteralmente. Em uma outra modalidade, o método resulta em melhora da fibrose hepática comparado aos níveis antes da administração da composição de cisteamina. Ainda em uma outra modalidade, o método resulta em uma redução no teor de gordura do fígado, uma redução na incidência ou progressão de cirrose, ou uma redução na incidência de carcinoma hepatocelular. Em uma modalidade, o método resulta em uma diminuição nos níveis de aminotransferase hepática comparado aos níveis antes da administração da composição de cisteamina. Em uma modalidade adicional, a administração resulta em uma redução na transaminase hepática entre aproximadamente 10 % a 40 % comparado aos níveis antes do tratamento. Ainda em uma outra modalidade, a administração resulta em uma redução nos níveis de alanina ou aspartato aminotransferase em um paciente tratado a aproximadamente 30 %, 20 % ou 10 % acima dos níveis normais de ALT, ou nos níveis normais de ALT. Ainda em outra modalidade, a administração resulta em uma redução nos níveis de ferritina sérica comparado aos níveis antes do tratamento com a composição de cisteamina. Os métodos e composição da descrição também podem incluir administrar um segundo agente em combinação com uma composição de cisteamina para tratar doença do fígado gorduroso. O sujeito pode ser um adulto, adolescente ou criança.

Em um aspecto, a descrição fornece um método para tratar um paciente que sofre de doença do fígado gorduroso, incluindo NAFLD ou NASH, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um produto de cisteamina. Os métodos da descrição também incluem o uso de um produto de cisteamina na

preparação de um medicamento para o tratamento de doença do fígado gorduroso, e uso de um produto de cisteamina na preparação de um medicamento para administração em combinação com um segundo agente para tratar doença do fígado gorduroso. Também incluído está o uso de um
5 segundo agente para tratar doença do fígado gorduroso na preparação de um medicamento para administração em combinação com um produto de cisteamina. Ainda fornecidos são estojos compreendendo um produto de cisteamina para o tratamento de doença do fígado gorduroso, opcionalmente com um segundo agente para tratar doença do fígado gorduroso, e instruções
10 para uso no tratamento de doença do fígado gorduroso. O termo “doença do fígado gorduroso” pode incluir ou excluir NASH.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

Figura 1 mostra o efeito de tratamento com cisteamina a 0, 75 e 250 mg/kg/dia, distribuído intraperitonealmente, nos níveis de aspartato aminotransferase (AST) em animais alimentados com uma dieta de alto teor
15 de gordura (HFD) por 8 dias. Níveis de AST para animais de controle, não alimentados com um HFD, também são mostrados. O gráfico apresenta valores de AST médios de amostras de sangue coletadas no dia 1 do estudo (“pré”) e no dia 8 do estudo (SD8).

20 Figura 2 mostra o efeito de tratamento com cisteamina a 0,75 e 250 mg/kg/dia, distribuído intraperitonealmente, nos níveis de colesterol em animais alimentados um HFD por 8 dias. Níveis de colesterol para animais de controle, não alimentados com um HFD, são também mostrados. O gráfico apresenta valores de colesterol médios de amostras de sangue coletadas no dia
25 1 do estudo (“pré”) e no dia 8 do estudo (SD8).

Figura 3 mostra o efeito de tratamento com cisteamina a 0,75 e 250 mg/kg/dia, distribuído intraperitonealmente, nos níveis de lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-colesterol) em animais alimentados um HFD por 8 dias. Níveis de colesterol LDL para animais de controle, não

alimentados com um HFD, também são mostrados. O gráfico apresenta valores de colesterol LDL médios de amostras de sangue coletadas no dia 1 do estudo (“pré”) e no dia 8 do estudo (SD8).

Figura 4 mostra o efeito de tratamento com cisteamina a 0,75 e 250 mg/kg/dia, distribuído intraperitonealmente, nos níveis de lactato desidrogenase (LDH) em animais alimentados um HFD por 8 dias. Níveis de LDH para animais de controle, não alimentados com um HFD, também são mostrados. O gráfico apresenta valores de LDH médios de amostras de sangue coletadas no dia 1 do estudo (“pré”) e no dia 8 do estudo (SD8).

Figura 5 mostra o efeito de tratamento com cisteamina em dosagens alvo de 0,25, 75 e 250 mg/kg/dia, distribuído por meio de água para beber, nos níveis de AST em animais alimentados um HFD por 8 semanas. Níveis de AST para animais de controle, não alimentados com um HFD, também são mostrados. O gráfico apresenta valores de AST médios $\pm$ SEM de amostras de sangue coletadas no dia 1 do estudo (“semana 0”) e no último dia da semana indicada (semana 2, 4, 6 ou 8).

Figura 6 mostra o efeito de tratamento com cisteamina em dosagens alvo de 0,25, 75 e 250 mg/kg/dia, distribuído por meio de água para beber, nos níveis de LDH em animais alimentados um HFD por 8 semanas. Níveis de LDH para animais de controle, não alimentados com um HFD, também são mostrados. O gráfico apresenta valores de LDH médios $\pm$ SEM de amostras de sangue coletadas no dia 1 do estudo (“semana 0”) e no último dia da semana indicada (semana 2, 4, 6 ou 8).

Figura 7 mostra o efeito de tratamento com cisteamina em dosagens alvo de 0,25, 75 e 250 mg/kg/dia, distribuído por meio de água para beber, nos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) em animais alimentados um HFD por 8 semanas. Níveis de colesterol HDL para animais de controle, não alimentados com um HFD, também são mostrados. O gráfico apresenta valores de colesterol HDL médios $\pm$ SEM de

amostras de sangue coletadas no dia 1 do estudo (“semana 0”) e no último dia da semana indicada (semana 2, 4, 6 ou 8).

DESCRIÇÃO DETALHADA

Da forma aqui usada e nas reivindicações em anexo, as formas singulares “um,” “uma”, “e,” “o” e “a” incluem os plurais referentes, a menos que o contexto claramente indique de outra forma. Assim, por exemplo, referência a “um derivado” inclui uma pluralidade de tais derivados e referência a “um sujeito” inclui referência a um ou mais sujeitos e assim por diante.

Também, o uso de “ou” significa “e/ou” a menos que de outra forma estabelecido. Similarmente, “compreender,” “compreende,” “compreendendo” “incluir,” “inclui,” e “incluindo” são usados indiferentemente e não devem ser considerados limitantes.

Entende-se ainda que onde descrições de várias modalidades usam o termo “compreendendo,” os versados na tecnologia entenderão que em alguns exemplos específicos, uma modalidade pode ser alternativamente descrita usando a linguagem “que consiste essencialmente em” ou “que consiste em.”

A menos que de outra forma definido, todos os termos técnicos e científicos aqui usados têm o mesmo significado que o comumente entendido por um versado na tecnologia ao qual esta descrição pertence. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes aos aqui descritos possam ser usados na prática dos métodos e composições descritos, os métodos, dispositivos e materiais exemplares são aqui descritos.

As publicações discutidas anteriormente e em todo o texto são fornecidas somente para sua descrição anterior à data de depósito do presente pedido de patente. Nada aqui deve ser considerado como uma admissão que os inventores não são intitulados para antedatar tal descrição em virtude da descrição anterior.

A descrição fornece novos agentes terapêuticos que podem aliviar os sintomas associados à doença do fígado gorduroso em pacientes que sofrem da doença. A descrição fornece composições de cisteamina que fornecem uma terapia eficaz para pacientes em necessidade de tratamento.

5 As seguintes referências fornecem um conhecimento profissional com uma definição geral de muitos dos termos usados na descrição: Singleton, et al., *DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY* (2^a ed. 1994); *THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY* (Walker ed., 1988);
10 *THE GLOSSARY OF GENETICS*, 5^a ED., R. Rieger, et al. (eds.), Springer Verlag (1991); e Hale and Marham, *THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY* (1991).

Cisteamina é um precursor para o precursor da proteína glutathiona (GSH) e é atualmente aprovado pelo FDA para uso no tratamento
15 de cistinose, um desordem de armazenamento de cistina intra-lipossomal. Na cistinose, cisteamina age convertendo cistina a cisteína e dissulfito misto de cisteína-cisteamina que são então capazes de levar o lisossoma através dos transportadores de cisteína e lisina, respectivamente (Gahl et al., *N Engl J Med* 2002; 347 (2) : 111-21). No citosol o dissulfito misto pode ser reduzido
20 por sua reação com glutathiona e a cisteína liberada pode ser para síntese adicional de GSH. A síntese de GSH da cisteína é catalisada por duas enzimas, gama-glutamylcisteína sintetase e GSH sintetase. Este caminho ocorre em quase todos os tipos de célula, com o fígado sendo o principal produtor e exportador de GSH. O dissulfito misto de cisteína-cisteamina
25 reduzido também liberará cisteamina que, na teoria, é então capaz de reentrar no lisossoma, ligar mais cistina e repetir o processo (Dohil et al., *J Pediatr* 2006; 148 (6): 764-9). Em um estudo recente em crianças com cistinose, administração enteral de cisteamina resultou em maiores níveis de cisteamina plasmática, que subsequentemente causou eficácia prolongada no

abaixamento dos níveis de cistina nos leucócitos (Dohil et al., J Pediatr 2006;148 (6) :764-9). Isto pode ser devido à “re-circulação” de cisteamina quando quantidades adequadas de medicamento alcançaram o lisossoma. Se a cisteamina age desta maneira, então a produção de GSH também pode ser significativamente melhorada.

Cisteamina é um potente secretador de ácido gástrico que foi usado em animais de laboratório para induzir ulceração duodenal; estudos em humanos e animais mostraram que hipersecreção de ácido gástrico induzida por cisteamina é mais provavelmente mediada pela hipergastrinemia. Em estudos anteriores realizados em crianças com cistinose que sofreram sintomas gastrintestinais superiores regulares, uma única dosagem oral de cisteamina (11-23 mg/kg) mostrou não causar hipergastrinemia e um aumento de 2 a 3 vezes na hipersecreção de ácido gástrico e um aumento de 50 % nos níveis de gastrina sérica. Sintomas sofridos por estes indivíduos incluíram dor abdominal, azia, náusea, vômito, e anorexia. O pedido de patente U.S. No. 11/990.869 e pedido de patente internacional publicado No. WO 2007/089670, ambos reivindicando prioridade para o pedido de patente provisório U.S. No. 60/762.715, depositado em 26 de janeiro de 2006, (todos aqui incorporados pela referência na íntegra) mostraram que hipergastrinemia induzida por cisteamina aumenta, em parte, como um efeito local nas células G antral-predominantes gástricas em indivíduos suscetíveis. Os dados também sugerem que isto também é um efeito sistêmico da liberação da gastrina pela cisteamina. Dependendo da via de administração, níveis de gastrina plasmática normalmente atingem o pico depois de dispensação intragástrica em 30 minutos, enquanto que os níveis de cisteamina plasmática atingem o pico mais tarde.

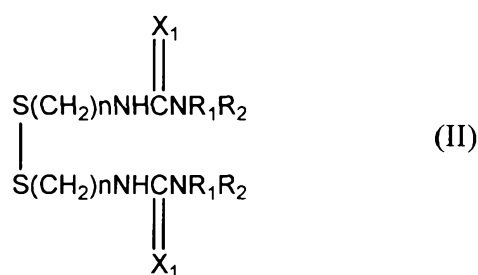
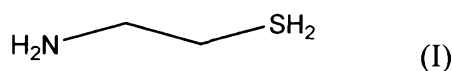
Pede-se que sujeitos com cistinose façam a ingestão de cisteamina oral (CYSTAGON®) a cada 6 horas dia e noite. Quando tomada regularmente, cisteamina pode depletar cistina intracelular em até 90 % (da

forma medida nas células brancas do sangue circulante), e isto mostrou reduzir a taxa de progressão de falência/transplante renal e também evitar a necessidade de terapia de reposição da tireóide. Em virtude da dificuldade de tomar CYSTAGON®, a redução da dosagem requerida melhora a aderência ao regime terapêutico. Pedido de patente internacional No. WO 2007/089670 demonstra que a dispensação de cisteamina ao intestino delgado reduz aflição e ulceração gástrico, aumenta C_{max} e aumenta AUC. A dispensação da cisteamina no intestino delgado é usada devido às melhores taxas de absorção do intestino delgado, e/ou menos cisteamina que se submete a eliminação hepática de primeira passagem quando absorvida através do intestino delgado. Uma diminuição na cistina do leucócito foi observada em uma hora de tratamento.

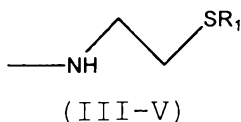
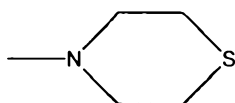
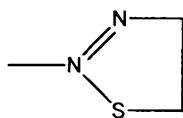
A descrição fornece produtos de cisteamina usados no tratamento de doenças e desordens do fígado gorduroso. Um produto de cisteamina no geral refere-se a cisteamina, cistamina, ou um metabólito biologicamente ativo deste, ou combinação de cisteamina ou cistamina, e inclui cisteamina ou sais, éteres, amidas, compostos alquilados, promedicamentos, análogos, compostos fosforilados, compostos sulfatados de cistamina, ou outras formas quimicamente modificadas destes, por técnicas como marcação (por exemplo, com radionuclídeos ou várias enzimas), ou anexação ao polímero covalente, tal como peguilação (derivação com polietileno glicol).

Um produto de cisteamina inclui cisteamina, cistamina, metabólito biologicamente ativos, formas quimicamente modificadas do composto, por técnicas como esterificação, alquilação (por exemplo, C1, C2 ou C3), marcação (por exemplo, com radionuclídeos ou várias enzimas), anexação ao polímero covalente, tais como peguilação (derivação com polietileno glicol) ou misturas destes. Em algumas modalidades, produtos de cisteamina incluem, mas sem limitações, sais de cloridrato, sais de bitartarato,

derivados fosforilados, e derivados sulfatados. Exemplos de outros produtos de cisteamina incluem 2-aminopropano tiol-1, 1- aminopropano tiol-2, cisteamina N- e S- substituída, AET, derivados de aminoalquila, fosforotioato, amifostina (patente U.S. 4.816.482). Em uma modalidade, um produto de cisteamina especificamente exclui N-acetilcisteína. Em uma modalidade, produtos de cisteamina compreendem, mas sem limitações, estruturas descritas a seguir:



em que n representa 2 ou 3, R_1 e R_2 cada representa um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila opcionalmente substituído por um grupo hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ou representa um grupo cicloalquila ou arila, e X_1 representa um grupo selecionado do grupo que consiste em $=\text{N}-\text{CN}$, $=\text{N}-\text{NCR}_2$, $=\text{N}-\text{COR}_3$, $=\text{N}-\text{NR}-\text{COOR}_3$, $=\text{N}-\text{NR}-\text{CONH}_2$, $=\text{N}-\text{SO}_2\text{R}_3$, $=\text{CH}-\text{NO}_2$, $-\text{CH}-\text{SO}_2\text{R}_3$, $=\text{C}(\text{CN})_2$, $=\text{C}(\text{CN})\text{COOR}_3$ e $=\text{C}(\text{CN})\text{CONH}_2$, em que R_3 é um grupo alquila ou arila. Em um outro aspecto, um produto de cisteamina pode compreender um radical de cisteamina ligado a inúmeros grupos não tóxicos apresentados a seguir:



em que R_1 representa átomo de hidrogênio ou um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de carbono.

Sais farmacêuticamente aceitáveis de produtos de cisteamina também estão incluídos e compreendem ânions e/ou cátions farmacêuticamente aceitáveis. Cátions farmacêuticamente aceitáveis incluem entre outros, cátions de metal alcalino (por exemplo, Li^+ , Na^+ , K^+), cátions de metal alcalino terroso (por exemplo, Ca^{2+} , Mg^{2+}), cátions de metal pesado não tóxico e amônio (NH_4^+) e amônio substituído ($N(R')_4^+$, onde R' é hidrogênio, alquila, ou alquila substituído, isto é, incluindo, metila, etila, ou hidroxietila, especificamente, cátions trimetil amônio, trietil amônio, e trietanol amônio). Ânions farmacêuticamente aceitáveis incluem entre outros haletos (por exemplo, Cl^- , Br^-), sulfato, acetatos (por exemplo, acetato, trifluoracetato), ascorbatos, aspartatos, benzoatos, citratos, e lactato.

Produtos de cisteamina podem ser entericamente revestidos.

Um medicamento ou comprimido entericamente revestido, no geral, refere-se a um medicamento ou comprimido que é revestido com uma substância (um “revestimento entérico”) que permanece intacto ou substancialmente intacto, de maneira tal que o medicamento ou comprimido passe pelo estômago, mas se dissolva e seja liberado no intestino delgado.

Um revestimento entérico pode ser um material ou materiais de polímero que envolvem um núcleo do medicamento (por exemplo, cistamina, cisteamina, CYSTAGON® ou outro produto de cisteamina). Tipicamente uma quantidade substancial ou todo material do revestimento entérico é dissolvido antes de o medicamento ou agente terapeuticamente ativo ser liberado da forma de dosagem, de maneira a alcançar dissolução ou dispensação atrasada do núcleo do medicamento. Um polímero sensível ao pH adequado é um que se dissolverá no ambiente intestinal em um nível de pH maior (pH maior que 4,5), tal como no intestino delgado e, desta forma, permite a liberação da substância farmacologicamente ativa nas regiões do

intestino delgado e não na porção superior do trato GI, tal como o estômago.

O produto de cisteamina também pode incluir carreadores ou veículos farmaceuticamente aceitáveis adicionais. Um carreador ou veículo farmaceuticamente aceitável, no geral, refere-se a materiais que são adequados para administração a um sujeito em que o carreador ou veículo não é biologicamente nocivo, ou de alguma maneira, causa efeitos indesejáveis. Tais carreadores ou veículos são ingredientes tipicamente inertes de um medicamento. Tipicamente, um carreador ou veículo é administrado a um sujeito junto com um ingrediente ativo sem causar nenhum efeito biológico indesejável ou interagir de uma maneira nociva com qualquer um dos outros componentes de uma composição farmacêutica em que ele está contido.

Um produto de cisteamina ou outro ingrediente ativo pode compreender um sal, éster ou outro derivado farmaceuticamente aceitável. Por exemplo, sais, éteres ou outros derivados compreendem formas biologicamente ativas tendo um efeito biológico similar comparado a um composto pai. Sais exemplares incluem sal de cloridrato e sais de bistartarato.

Um ingrediente ativo, produto farmacêutico ou outra composição da descrição podem compreender um agente estabilizante. Agentes estabilizantes, no geral, dizem respeito a compostos que abaixam a taxa em que um produto farmacêutico degrada, particularmente uma formulação de produto farmacêutico oral em condições ambientais de armazenamento.

Da forma aqui usada, uma “quantidade terapeuticamente eficaz” ou “quantidade eficaz” refere-se à quantidade do composto suficiente para resultar no alívio dos sintomas, por exemplo, tratamento, cura, prevenção ou alívio a condição médica relevante, ou um aumento na taxa de tratamento, cura, prevenção ou alívio de tais condições, tipicamente fornecendo uma melhora estatisticamente significativa à população do paciente tratado. Referindo-se a um ingrediente ativo individual, administrado sozinho, uma

dosagem terapeuticamente eficaz refere-se à do ingrediente sozinho. Referindo-se a uma combinação, uma dosagem terapeuticamente eficaz refere-se às quantidades combinadas dos ingredientes ativos que resultam no efeito terapêutico, seja administrado em combinação, incluindo em série ou simultaneamente. Em uma modalidade, uma quantidade terapeuticamente eficaz do produto de cisteamina que alivia sintomas incluindo, mas sem limitações, fibrose hepática, teor de gordura do fígado, incidência ou progressão de cirrose, incidência de carcinoma hepatocelular, níveis aumentados de aminotransferase hepática, tais como ALT e AST, maior ferritina sérica, níveis elevados de gama-glutamilttransferase (gama-GT), e níveis elevados no plasma de insulina, colesterol e triglicerídeo.

Doença do fígado gorduroso não alcoólica (NAFLD) representa um espectro de doença que ocorre na ausência de abuso de álcool. Ela é caracterizada pela presença de esteatose (gordura no fígado) e pode representar uma manifestação hepática da síndrome metabólica (incluindo obesidade, diabetes e hipertriglicerídeomia). NAFLD é ligado à resistência à insulina, causa doença hepática em adultos e crianças e pode finalmente levar à cirrose (Skelly et al., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., Hepatology 2002;35 (2) :373-9). A severidade do NAFLD varia de esteatose macrovesicular predominantemente isolada relativamente benigna (isto é, fígado gorduroso não alcoólico ou NAFL) a esteatoepatite não alcoólica (NASH) (Angulo et al., J Gastroenterol Hepatol 2002;17 Suppl : S186-90). NASH é caracterizado pela presença histológica de esteatose, inchamento citológico, inflamação espalhada e fibrose pericelular (Contos et al., Adv Anat Pathol 2002;9:37-51). Fibrose hepática resultante de NASH pode progredir para cirrose do fígado ou falha do fígado e, em alguns casos, pode levar a carcinoma hepatocelular.

O grau de resistência à insulina (e hiperinsulinemia) correlaciona com a severidade de NAFLD, sendo mais pronunciado em

pacientes com NASH que com fígado gorduroso simples (Sanyal et al., Gastroenterology 2001; 120 (5) : 1183-92). Consequentemente, supressão mediada por insulina de lipólise ocorre e níveis de ácidos graxos circulantes aumentam. Dois fatores associados ao NASH incluem resistência à insulina e maior dispensação de ácidos graxos livres no fígado. Insulina bloqueia a oxidação do ácido graxo mitocondrial. A maior geração de ácidos graxos livres para re-esterificação e oxidação hepática resulta em acúmulo de gordura intraepática e aumenta a vulnerabilidade do fígado a questões secundárias.

Glutathione (gamma-glutamyl-cysteinyl-glycine; GSH) é um antioxidante endógeno principal e sua depleção está relacionada ao desenvolvimento da lesão hepatocelular (Wu et al., J Nutr 2004 ; 134 (3) : 489-92). Uma lesão como esta é envenenamento por acetaminofeno, onde níveis reduzidos de GSH são depletados em uma tentativa de conjugar e inativar o metabólito hepatotóxico do medicamento. Depois de uma dosagem tóxica de acetaminofeno, metabólito (N-acetil-benzoquinonaimino) em excesso covalentemente se liga às proteínas e enzimas hepáticas resultando no dano hepático (Wu et al., J Nutr 2004 ; 134 (3) : 489-92; Prescott et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23 : 87-101). Maiores níveis de glutathione, desta forma, parecem ter algum efeito protetor por meio da redução de ROS. Glutathione em si não entra facilmente nas células, mesmo quando dada em grandes quantidades. Entretanto, precursores de glutathione entram nas células e alguns precursores de GSH, tal como N-acetilcisteína mostraram ser efetivos no tratamento de condições, tais como toxicidade por acetaminofeno diminuindo ou prevenindo a depleção de GSH (Prescott et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983;23:87-101). Exemplos de precursores de GSH incluem cisteína, N-acetilcisteína, metionina e outros compostos contendo enxofre, tal como cisteamina (Prescott et al., J Int Med Res 1976;4(4 Suppl) : 112-7).

Cisteína é um fator limitante principal para síntese de GSH e

estes fatores (por exemplo, insulina e fatores de crescimento) que estimulam a absorção de cisteína pelas células geralmente resultam em maiores níveis de GSH intracelular (Lyons et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97 (10) : 5071-6; Lu SC. Curr Top Cell Regul 2000;36:95-11).

5 N-acetilcisteína foi administrada a pacientes com NASH. Em registros da Turquia, indivíduos obesos com NASH tratados com N-acetilcisteína por 4-12 semanas apresentaram uma melhora nos níveis de aminotransferase e gama-GT mesmo quando não houve nenhuma mudança reportada no índice de massa corporal do sujeito (Pamuk et al., J
10 Gastroenterol Hepatol 2003;18 (10) :1220-1).

Cisteamina ($\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) é capaz de cruzar membranas celulares facilmente devido ao seu tamanho pequeno. No momento, cisteamina é aprovada pelo FDA somente para o tratamento de cistinose, uma
15 desordem de armazenamento de cistina intra-lipossomal. Na cistinose, cisteamina age convertendo cistina a cisteína e dissulfito misto de cisteína-cisteamina que são então capazes de levar o lisossoma através dos transportadores de cisteína e lisina respectivamente (Gahl et al., N Engl J Med
2002;347 (2) :111-21). O tratamento com cisteamina mostrou resultar no abaixamento dos níveis intracelulares de cistina nos leucócitos circulantes
20 (Dohil et al., J. Pediatr 2006;148 (6) :764-9).

Estudos em camundongos e humanos mostraram que cisteamina é eficaz na prevenção de lesão hepatocelular induzida por acetaminofeno (Prescott et al., Lancet 1972; 2 (7778) : 652 ; Prescott et al., Br
25 Med J 1978; 1 (6116) : 856-7; Mitchell et al., Clin Pharmacol Ther 1974 ; 16 (4) : 676-84). Cistamina e cisteína foram reportados para reduzir necrose da célula hepática induzida por várias hepatotoxinas. (Toxicol Appl Pharmacol. 1979 Apr; 48 (2) : 221-8). Cistamina mostrou aliviar a fibrose hepática induzida por tetracloreto de carbono por meio da inibição de transglutaminase no tecido (Qiu et al., World J Gastroenterol. 13:4328-32, 2007).

A prevalência de NAFLD em crianças é desconhecida em virtude dos requerimentos de análise histológica do fígado de maneira a confirmar a diagnose (Schwimmer et al., Pediatrics 2006;118 (4) :1388-93). Entretanto, estimativas da prevalência podem ser inferidas a partir dos dados de obesidade pediátrica usando ultrassonografia hepática e níveis de transaminase sérica elevados e o conhecimento de que 85 % das crianças com NAFLD são obesas. Dados da National Health and Nutrition Examination Survey revelaram um aumento no limiar na prevalência de obesidade na infância e adolescência nos últimos 35 anos; dados de 2000 sugerem que 14-16 % das crianças entre 6-19 anos de idade são obesas com um BMI > 95 % (Fishbein et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36 (1) :54-61), e também o fato que 85 % das crianças com NAFLD são obesas.

Em pacientes com NAFLD provado histologicamente, níveis de aminotransferases hepáticas séricas, especificamente alanina aminotransferase (ALT), são elevados do limite superior ao normal para 10 vezes este nível (Schwimmer et al., J Pediatr 2003; 143 (4) : 500-5; Rashid et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30 (1) : 48-53). A razão de ALT/AST (aspartato aminotransferase) é >1 (faixa 1,5 - 1,7) que difere de esteoepatite alcoólica onde a razão é geralmente < 1. Outros testes sorológicos anormais que podem ser anormalmente elevados em NASH incluem gama-glutamilttransferase (gama-GT) e níveis de jejum de insulina plasmática, colesterol e triglicerídeo.

O mecanismo exato pelo qual NAFLD se desenvolve no NASH ainda não está claro. Em virtude de a resistência à insulina ser associada tanto com NAFLD quanto com NASH, postula-se que outros fatores adicionais também são requeridos para o aparecimento de NASH. Isto é referido como a hipótese de “dois-hit” (Day CP. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16 (5) : 663-78) e envolve, primeiramente, um acúmulo de gordura no fígado e, em segundo lugar, a presença de grandes quantidades

de radicais livres com maior estresse oxidativo. Esteatose macrovesicular representa acúmulo hepático de triglicerídeos e isto, por sua vez, é devido a um desequilíbrio entre a dispensação e utilização de ácidos graxos livres para o fígado. Durante períodos de maior ingestão de calorias, triglicerídeo se
5 acumulará e agirá como uma fonte de energia reserva. Quando as calorias da dieta não são suficientes, os triglicerídeos armazenados (na adipose) se submetem a lipólise e ácidos graxos são liberados na circulação e são absorvidos pelo fígado. Oxidação de ácidos graxos renderá energia para utilização. O tratamento de NASH atualmente gira em torno da redução dos
10 dois fatores patogênicos principais, a saber, acúmulo de gordura no fígado e excessivo acúmulo de radicais livres causando estresse oxidativo. Acúmulo de gordura é diminuído reduzindo a ingestão de gordura, bem como aumentando o gasto calórico. Uma abordagem terapêutica é sustentada e perda de peso estável. Embora não definitivamente provado, uma perda de >10 % no peso
15 corporal mostrou, em alguns casos, reduzir o acúmulo de gordura hepática, normalizar transaminases do fígado e melhorar a inflamação hepática e fibrose (Ueno et al., J Hepatol 1997;27 (1) :103-7; Vajro et al., J Pediatr 1994; 125 (2) : 239-41; Franzese et al., Dig Dis Sci 1997 ; 42 (7) : 1428-32).

A redução do estresse oxidativo por meio do tratamento com
20 antioxidantes também mostrou ser eficaz em alguns estudos. Por exemplo, crianças obesas que tiveram esteatose foram tratadas com vitamina E (400 - 1000 IU/dia) por 4-10 meses (Lavine J Pediatr 2000; 136 (6) : 734-8). A despeito de nenhuma mudança significativa na BMI, os níveis de ALT médios diminuíram de 175 ± 106 IU/L para 40 ± 26 IU/L ($P < 0,01$) e níveis de AST
25 médios diminuíram de 104 ± 61 IU/L para 33 ± 11 IU/L ($P < 0,002$). Transaminases hepáticas aumentaram nos pacientes que foram eleitos para descontinuar a terapia com vitamina E. Um estudo em adulto usando vitamina E por um ano demonstrou redução similar das transaminases hepáticas, bem como dos níveis de TGF β marcadores de fibrose (Hasegawa et al., Aliment

Pharmacol Ther 2001;15 (10) :1667-72).

Esteatose também pode se desenvolver para esteatoepatite por meio do estresse oxidativo devido às espécies de oxigênio reativo (ROS) e menor defesa antioxidante (Sanyal et al., Gastroenterology 2001; 120 (5) : 1183-92). ROS pode ser gerado no fígado por meio de vários caminhos incluindo mitocôndria, peroxissomas, citocromo P450, NADPH oxidase e lipooxygenase (Sanyal et al., Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005;2(1) :46-53). Resistência à insulina e hiperinsulinismo mostrou aumentar o estresse oxidativo hepático e peroxidação de lipídeo por meio de maior atividade de CYP2E1 hepático (Robertson et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;281 (5) :G1135-9; Leclercq et al., J Clin Invest 2000;105(8) :1067-75).

Atualmente, muito do que se entende da patogênese de NAFLD surgiu de estudos em animais. Existem inúmeros modelos de camundongo que apresentam esteatose/esteatoepatite e incluem o modelo deficiente em leptina geneticamente modificado (ob/ob) ou resistente à leptina (db/db) e a deficiente de metionina/colina na dieta (MCD). Estudos que comparam ratos macho e fêmea de várias raças (Wistar, Sprague-Dawley, Long-Evans) com uma raça de camundongo (C57BL/6) como modelos para NASH foram tomados. Estes animais foram alimentados por 4 semanas com uma dieta de MCD; embora a elevação de ALT e esteatose fossem mais notáveis no rato Wistar, as mudanças histológicas globais no fígado do camundongo foram mais constantes com mudanças devido ao NASH. Mais recentemente o uso de dietas supra-nutricionais em animais resultou em um modelo de NAFLD que fisiologicamente mais lembra o fenótipo humano. As condições médicas mais comumente associadas ao NAFLD são obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Estas condições podem ser induzidas alimentando camundongos e ratos com dietas com alto teor de gordura ou sacarose. Ratos alimentados com uma dieta > 70 % rica em gordura por 3 semanas desenvolveram esteatose pan-lobular, inflamação incompleta, melhor

estresse oxidativo, e maiores concentrações de insulina plasmática sugerindo resistência à insulina. Camundongos com NASH foram induzidos por meio de sobre-alimentação intragástrica. Camundongos foram alimentados com até 85 % de excesso de sua ingestão padrão por 9 semanas. Os camundongos ficaram obesos com 71 % de aumento no peso corporal final; eles demonstraram aumento no tecido adiposo branco, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, intolerância à glicose e resistência à insulina. Destes camundongos 46 % desenvolveram maior ALT (121 $\pm$ 27 vs 13 $\pm$ 1 U/L), bem como características histológicas sugestivas de NASH. Os fígados dos camundongos sobre-alimentados foram cerca de duas vezes maiores que o esperado, de cor bege com evidência microscópica de gotículas de lipídeo, vacúolos citoplasmáticos e grupamentos de inflamação.

Modelos de camundongos de NASH são criados por meio de dietas específicas (deficiente em metionina colina, MCD) ou sobre-alimentação intragástrica. Estes camundongos desenvolvem características sorológicas e histológicas de NASH. Camundongos com NASH são usados na seleção e medição dos efeitos de cisteamina nas doenças e desordens relacionadas ao NASH. Por exemplo, o efeito do tratamento pode ser medido separando os camundongos com NASH em um grupo de controle onde animais continuarão a receber dieta de MCD somente e três outros grupos de tratamento onde camundongos receberão dieta de MCD, bem como terapia antioxidante. Os três grupos de terapia receberão 50 mg/kg/dia, 100 mg/kg/dia de cisteamina e SAME.

Cisteamina é uma molécula pequena ($\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) que é capaz de cruzar membranas celulares facilmente. Cisteamina é um secretador de ácido gástrico potente que foi usado em animais de laboratório para induzir ulceração duodenal; estudos em humanos e animais mostraram que hipersecreção de ácido gástrico induzida por cisteamina é mais provavelmente mediada por meio da hipergastrinemia.

Além do mais, compostos sulfidríla (SH), tais como cisteamina, cistamina, e glutathiona estão entre os mais importantes e ativos antioxidantes intracelulares. Cisteamina protege animais contra síndromes de radiação na medula óssea e gastrointestinal. O fundamento para a importância dos compostos SH é ainda suportado pelas observações em células mitóticas. Estes são os mais sensíveis à lesão por radiação em termos de morte reprodutiva da célula e observa-se que têm os menores níveis de compostos SH. Reciprocamente, células da fase S, que são as mais resistentes à lesão por radiação usando os mesmos critérios, demonstraram os maiores níveis de compostos SH inerentes. Além do mais, quando células mitóticas foram tratadas com cisteamina, elas ficaram muito resistentes à radiação. Também observou-se que cisteamina pode diretamente proteger as células contra mutações induzidas. Acredita-se que a proteção resulta da eliminação de radicais livres, tanto diretamente quanto por meio da liberação de GSH ligado à proteína. Uma enzima que libera cisteamina da coenzima A foi reportada no fígado de aves e rim de porco. Recentemente, apareceram estudos que demonstram um efeito protetor de cisteamina contra os agentes hepatotóxicos acetaminofeno, bromobenzeno, e faloidina.

Observou-se que cistamina, além de seu papel como um radioprotetor, alivia tremores e prolonga a vida de camundongos com a mutação genética para doença de Huntington (HD). O medicamento pode funcionar aumentando a atividade de proteínas que protegem células nervosas, ou neurônios, da degeneração. Cistamina parece inativar uma enzima denominada transglutaminase e assim resulta em uma redução da proteína huntingtin (Nature Medicine 8, 143-149, 2002). Além do mais, observou-se que cistamina aumenta os níveis de certas proteínas neuroprotetoras. Entretanto, devido aos métodos e formulação atuais de dispensação da cistamina, degradação e fraca absorção requerem dosagem excessiva.

No momento, cisteamina é aprovada pelo FDA somente para o tratamento de cistinose. Normalmente pede-se que pacientes com cistinose tomem cisteamina a cada 6 horas. Idealmente, uma preparação de liberação controlada eficaz de cisteamina com administração talvez duas vezes ao dia pode melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

A descrição não é limitada com relação a uma cisteamina ou sal ou éster ou derivado de cistamina específico; 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, isto é, cisteamina ou cistamina, podem ser administrados na forma de um sal, éster, amida, promedicamento ou análogo farmacologicamente aceitável ou como uma combinação destes. Sais, éteres, amidas, promedicamentos e análogos dos agentes ativos podem ser preparados usando procedimentos padrão conhecidos pelos versados na tecnologia de química orgânica sintética e descritos, por exemplo, por J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure," 4ª Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992). Por exemplo, sais de adição básicos são preparados do medicamento neutro usando meios convencionais, envolvendo reação de um ou mais dos grupos hidroxila livre do agente ativo com uma base adequada. No geral, a forma neutra do medicamento é dissolvida em um solvente orgânico polar, tais como metanol ou etanol e a base é adicionada a ele. O sal resultante tanto precipita quanto pode ser tirado da solução pela adição de um solvente menos polar. Bases adequadas para formar sais de adição básicos incluem, mas sem limitações, bases inorgânicas, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amônio, hidróxido de cálcio, trimetilamina, ou similares. Preparação de éteres envolve funcionalização de grupos hidroxila que podem estar presentes na estrutura molecular do medicamento. Os éteres são tipicamente derivados de acila substituídos de grupos de álcool livre, isto é,

frações que são derivadas de ácidos carboxílicos da fórmula $R\text{-COOH}$ onde R é alquila, e tipicamente é alquila inferior. Éteres podem ser reconvertidos a ácidos livres, se desejado, usando procedimentos de hidrogenólise ou hidrólise convencionais. Preparação de amidas e promedicamentos pode ser realizada de uma maneira análoga. Outros derivados e análogos dos agentes ativos podem ser preparados usando técnicas padrão conhecidos pelos versados na tecnologia de química orgânica sintética, ou podem ser deduzidos pela referência à literatura pertinente.

Os métodos das composições da descrição ainda fornecem composições revestidas entéricas que resultam em dosagens menos frequentes (2X/dia em função de 4X/dia), maior adaptação do paciente e menores efeitos colaterais gastrintestinais (por exemplo, dor, azia, produção de ácido, vômito) e outros efeitos colaterais (por exemplo, pacientes que cheiram como ovos podres - um problema de adaptação particular quando sujeitos atingem a puberdade). A descrição fornece composições revestidas entéricas de composições de cisteamina (sulfidril/ CYSTAGON®) e cistamina.

A descrição fornece métodos para o tratamento de doença do fígado de ácido graxo incluindo, mas sem limitações, doença não alcoólica do fígado de ácido graxo (NAFLD), esteatohepatite não alcoólica (NASH), doença do fígado gorduroso resultante de hepatite, doença do fígado gorduroso resultante de obesidade, doença do fígado gorduroso resultante de diabetes, doença do fígado gorduroso resultante de resistência à insulina, doença do fígado gorduroso resultante de hipertriglicerídeomia, Abetalipoproteinemia, doenças de armazenamento de glicogênio, doença de Weber-Christian, doença de Wolmans, fígado gorduroso agudo da gravidez, e lipodistrofia.

A efetividade de um método ou composição aqui descrita pode ser estimada, por exemplo, medindo concentrações de cistina no leucócito. Medições adicionais da eficácia do métodos da descrição incluem estimar o

alívio dos sintomas associados à doença do fígado gorduroso incluindo, mas sem limitações, fibrose hepática, teor de gordura do fígado, incidência ou progressão de cirrose, incidência de carcinoma hepatocelular, níveis elevados de aminotransferase hepática, maior alanina aminotransferase (ALT), maior aspartato aminotransferase (AST), e ferritina sérica elevada. O ajuste da dosagem e terapia podem ser feitos por um especialista médico dependendo, por exemplo, da severidade da doença do fígado gorduroso e/ou da concentração de cistina. Por exemplo, tratamento de doença do fígado gorduroso pode resultar em uma redução na transaminase hepática entre aproximadamente 10 % a 40 % comparado aos níveis antes do tratamento. Em uma modalidade relacionada, tratamento resulta em uma redução nos níveis de alanina aminotransferase em um paciente tratado para aproximadamente 30 %, 20 % ou 10 % acima dos níveis de ALT normais ou em níveis de ALT normais ($\geq 40 \mu\text{L}$). Em uma outra modalidade, tratamento com produto de cisteamina resulta em uma redução nos níveis de aspartato aminotransferase em um paciente para aproximadamente 30 %, 20 % ou 10 % acima dos níveis normais de AST ou de volta aos níveis normais de AST.

Em uma modalidade, a descrição fornece métodos de tratar NAFL usando produtos de cisteamina por meio da redução do estresse oxidativo causado por espécies de oxigênio reativo (ROS) na esteatoepatite. Cisteamina pode alcançar isto por meio de sua capacidade direta ou indireta de melhorar os níveis de glutathione no fígado. Glutathione tem um efeito protetor contra o dano oxidativo, mas em si não entra facilmente nas células, mesmo quando dada em tratamento de grandes quantidades. Precursores de glutathione, entretanto, entram nas células e incluem cisteína, N-acetilcisteína, s-adenosilmetionina (SAME) e outros compostos contendo enxofre, tal como cisteamina.

As composições da descrição podem ser usadas em combinação com um segundo agente ou outras terapias usadas para o

tratamento com NAFLD ou NASH ou outras desordens do fígado de ácido graxo. Por exemplo, composições de produto de cisteamina podem ser administradas com medicamentos, tais como glitazonas/ tiazolidinodionas que combatem a resistência à insulina, incluindo mesilato (troglitazona (REZULIN®)), rosiglitazona (AVANDIA®), pioglitazona (ACTOS®), bem como outros agentes incluindo, mas sem limitações, metformina, sulfoniluréias, inibidores de alfa- glucosidase, meglitinidas, vitamina E, tetraidrolipstatina (XENICAL™), proteína de cardo do leite (SILIPHOS®), e anti-virais.

Outras terapias que reduzem efeitos colaterais de produtos de cisteamina podem ser combinadas com os métodos e composições da descrição para tratar doenças e desordens que são atribuídas ou resultam de NAFLD ou NASH. Perda de fósforo urinária, por exemplo, raquitismos vinculados, e pode ser necessário dar um suplemento de fósforo. Carnitina é perdida na urina e níveis sanguíneos são baixos. Carnitina permite que a gordura seja usada pelos músculos para fornecer energia. Suplementação de hormônio é, algumas vezes, necessária. Algumas vezes a glândula tireóide não produzirá hormônios da tireóide suficientes. Isto é dado como tiroxina (gotas ou comprimidos). O tratamento com insulina é, algumas vezes, necessário se a diabetes aparecer, quando o pâncreas não produz insulina suficiente. Estes tratamentos se tornaram raramente necessários em crianças que são tratadas com produto de cisteamina, uma vez que o tratamento protege a tireóide e o pâncreas. Alguns adolescentes requerem um tratamento com testosterona se a puberdade for tardia. Terapia com hormônio do crescimento pode ser indicada se o crescimento não for suficiente a despeito de um bom equilíbrio de hidroeletrolitos. Desta forma, tais terapias podem ser combinadas com as composições e métodos do produto de cisteamina da descrição. Terapias adicionais incluindo o uso de omeprazol (PRILOSEC®) podem reduzir sintomas adversos que afetam o trato digestivo.

A descrição fornece produtos de cisteamina usados no tratamento de doença do fígado gordurosos e desordens. Para administrar produtos de cisteamina da descrição a humanos ou animais de teste prefere-se formular os produtos de cisteamina em uma composição compreendendo um ou mais produto carreadores farmacêuticamente aceitáveis. Conforme mencionado anteriormente, carreadores ou veículos farmacêutica ou farmacologicamente aceitáveis do produto dizem respeito a entidades moleculares e composições que não produzem reações alérgicas ou outras adversas quando administradas usando vias bem conhecidas pelos versados na tecnologia, conforme descrito a seguir, ou são aprovadas por U.S. Food and Drug Administration ou uma autoridade regulatória estrangeira complementar como um aditivo aceitável para produtos farmacêuticos administrados oral ou parenteralmente. Carreadores farmacêuticamente aceitáveis do produto incluem qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes de isotônicos e de atraso de absorção clinicamente usados e similares.

Carreadores do produto farmacêutico incluem sais farmacêuticamente aceitáveis, particularmente onde um grupo básico ou ácido está presente em um composto. Por exemplo, quando um substituinte ácido, tal como $-\text{COOH}$, está presente, os sais de amônio, sódio, potássio, cálcio e similares sais, são contemplados para administração. Adicionalmente, onde um grupo ácido está presente, ésteres farmacêuticamente aceitáveis do produto do composto (por exemplo, metila, terc-butila, pivaloiloximetila, succinila e similares) são contemplados como formas preferidas dos compostos, tais éteres sendo conhecidos na tecnologia para modificar as características de solubilidade e/ou hidrólise para uso como formulações de liberação prolongada e de promedicamento.

Quando um grupo básico (tal como amino ou um radical heteroarila básico, tal como piridila) está presente, então um sal ácido, tais

como cloridrato, bromidrato, acetato, maleato, pamoato, fosfato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato, e similares, é contemplado como uma forma para administração.

Além do mais, compostos podem formar solvatos com água ou solventes orgânicos comuns. Tais solvatos são igualmente contemplados.

As composições do produto de cisteamina podem ser administradas oral, parenteral, transocular, intranasal, transdérmica, transmucosalmente, por jato de inalação, vaginal, retal ou por injeção intracraniana. O termo parenteral da forma aqui usada inclui injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, injeção intracisternal ou técnicas de infusão. Administração por injeção intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamária, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar e ou implante cirúrgico em um local particular é igualmente contemplada. Geralmente, composições para administração por qualquer um dos métodos anteriores são essencialmente sem pirogênio, bem como outras impurezas que podem ser nocivas ao receptor. Ainda, composições para administração parenteral são estéreis.

As composições do produto farmacêutico da descrição contendo um produto de cisteamina como um ingrediente ativo podem conter carreadores ou aditivos farmacêuticamente aceitáveis dependendo da via de administração. Exemplos de tais carreadores ou aditivos incluem água, um solvente orgânico, colágeno, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, um polímero carboxivinila, carboximetilcelulose de sódio, ácido poliacrílico, alginato de sódio, dextrana solúvel em água, carboximetil amido de sódio, pectina, metil celulose, etil celulose, goma xantana, goma arábica, caseína, gelatina, ágar, diglicerina, glicerina, propileno glicol, polietileno glicol, Vaselina, parafina, álcool estearílico, ácido esteárico, albumina sérica humana (HSA), manitol, sorbitol, lactose, um agente tensoativo farmacêuticamente aceitável e similares. Aditivos usados são escolhidos, mas sem limitações, do

exposto anteriormente ou combinações destes, da forma apropriada, dependendo da forma de dosagem da descrição.

A formulação da composição farmacêutica variará de acordo com a via de administração selecionada (por exemplo, solução, emulsão).

- 5 Uma composição apropriada compreendendo o produto de cisteamina a ser administrado pode ser preparada em um veículo ou carreador fisiologicamente aceitável. Para soluções ou emulsões, carreadores adequados incluem, por exemplo, soluções aquosas ou alcoólicas/aquosas, emulsões ou suspensões, incluindo salina e meio tamponado. Veículos parenterais podem
- 10 incluir solução de cloreto de sódio, dextrose de Ringer, dextrose e cloreto de sódio, óleos de Ringer lactado ou fixos. Veículos intravenosos podem incluir vários aditivos, conservantes, ou reabastecedores de fluido, nutriente ou de eletrólito.

- Uma variedade de carreadores aquosos, por exemplo, água,
- 15 água tamponada, 0,4 % de salina, 0,3 % de glicina, ou suspensões aquosas pode conter o composto ativo em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma
- 20 tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umectantes podem ser um fosfatídeo que ocorre naturalmente, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo,
- 25 heptadecaetilenooxocetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com éteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tais como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões

aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, etila, ou n-propila, p- hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes, e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

5 Em algumas modalidades, o produto de cisteamina desta descrição pode ser liofilizado para armazenamento e reconstituído em um carreador adequado antes do uso. Quaisquer técnicas de liofilização e reconstituição adequadas podem ser empregadas. Versados na tecnologia percebem que liofilização e reconstituição podem levar a vários graus de
10 perda de atividade e que níveis de uso podem ser ajustados para compensar.

 Pós e grânulos dispersáveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o composto ativo em mistura com um agente de dispersão ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão
15 adequados são exemplificados pelos já mencionados anteriormente. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, flavorizantes e corantes, também podem estar presentes.

 Em uma modalidade, a descrição fornece uso de uma composição do produto de cisteamina entericamente revestida. Revestimentos entéricos prolongam a liberação até que o produto de cisteamina alcance o
20 trato intestinal, tipicamente o intestino delgado. Em virtude dos revestimentos entéricos, a dispensação para o intestino delgado é melhorada, melhorando assim a absorção do ingrediente ativo, reduzindo ao mesmo tempo os efeitos colaterais gástricos.

25 Em algumas modalidades, o revestimento material é selecionado de maneira tal que o agente terapeuticamente ativo seja liberado quando a forma de dosagem alcança o intestino delgado ou uma região em que o pH é maior que pH 4,5. O revestimento pode ser um material sensível ao pH, que permanece intacto nos ambientes de pH inferior do estômago, mas

que desintegram ou dissolvem no pH comumente encontrado no intestino delgado do paciente. Por exemplo, o material do revestimento entérico começa a se dissolver em uma solução aquosa em pH entre cerca de 4,5 a cerca de 5,5. Por exemplo, materiais sensíveis ao pH não se submeterão a dissolução significativa até que a forma de dosagem esvazie do estômago. O pH do intestino delgado gradualmente aumenta de cerca de 4,5 a cerca de 6,5 no bulbo duodenal cerca de 7,2 nas porções distais do intestino delgado. De maneira a fornecer dissolução previsível correspondente ao tempo de trânsito no intestino delgado de cerca de 3 horas (por exemplo, 2-3 horas) e permitir liberação reprodutível nele, o revestimento deve começar a dissolver na faixa de pH no intestino delgado. Desta forma, a quantidade de revestimento de polímero entérico deve ser suficiente para substancialmente dissolver durante aproximadamente no tempo de três horas de trânsito no intestino delgado, tais como o intestino proximal e médio.

Revestimentos entéricos foram usados por muitos anos para deter a liberação do medicamento das formas de dosagem ingeríveis orais. Dependendo da composição e/ou espessura, os revestimentos entéricos são resistentes ao ácido do estômago pelos períodos requeridos de tempo antes de começar a desintegrar e permitem a liberação do medicamento no estômago inferior ou parte superior do intestino delgado. Exemplos de alguns revestimentos entéricos são descritos na patente U.S. No. 5.225.202 que está aqui incorporada pela referência na íntegra. Conforme apresentado na patente U.S. No. 5.225.202, alguns exemplos de revestimento previamente empregados são cera de abelha e monoestearato de glicerila; cera de abelha, goma-laca e celulose; e álcool cetílico, mastic e goma-laca, bem como goma-laca e ácido esteárico (patente U.S. No. 2.809.918); acetato de polivinila e etil celulose (patente U.S. No. 3.835.221); e copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit L30D) (F. W. Goodhart et al., Pharm. Tech., pp. 64-71, abril de 1984); copolímeros de ácido metacrílico e éster metílico do

ácido metacrílico (Eudragits), ou um copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico contendo estearatos metálicos (Mehta et al., patentes U.S. Nos. 4.728.512 e 4.794.001). Tais revestimentos compreendem misturas de gorduras e ácidos graxos, goma-laca e derivados de goma-laca e os ftalatos de ácido de celulose, por exemplo, os que têm um teor de carboxila livre. Ver, Remington's na página 1590, e Zeitova et al. (patente U.S. No. 4.432.966), para descrições de entérico composições de revestimento entérico adequadas. Desta maneira, maior adsorção no intestino delgado devido aos revestimentos entéricos das composições do produto de cisteamina pode resultar em melhor eficácia.

No geral, o revestimento entérico compreende um material polimérico que evita que o produto de cisteamina seja liberado no ambiente de pH baixo do estômago, mas que ioniza em um pH ligeiramente maior, tipicamente um pH de 4 ou 5, e assim dissolve suficientemente no intestino delgado para gradualmente liberar o agente ativo nele. Desta maneira, entre os materiais de revestimento entérico mais efetivos estão poliácidos tendo um pKa na faixa de cerca de 3 a 5. Materiais de revestimento entérico adequados incluem, mas sem limitações, gelatina polimerizada, goma-laca, copolímero de ácido metacrílico tipo C NF, ftalato de butirato de celulose, hidrogeno ftalato de celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato de poli(acetato de vinila) (PVAP), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimeliato de acetato de celulose (CAT), ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato de hidroxipropil metilcelulose, succinato de dioxipropil metilcelulose, carboximetil etilcelulose (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS), e polímeros e copolímeros de ácido acrílico, tipicamente formado de acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila com copolímeros de ésteres de ácido acrílico e metacrílico (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS). Por exemplo, o revestimento entérico pode compreender Eudragit L30D, trietilcitrato, e

hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), em que o revestimento compreende 10 a 13 % do produto final.

Em uma modalidade, a composição do produto de cisteamina é administrada na forma de comprimido. Comprimidos são fabricados primeiramente revestindo entericamente o produto de cisteamina. Um método para formar comprimidos aqui é por compressão direta dos pós contendo o produto de cisteamina revestido entericamente, opcionalmente em combinação com diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, corantes, estabilizantes ou similares. Como uma alternativa para compressão direta, comprimidos prensados podem ser preparados usando processos de granulação úmida ou granulação a seco. Comprimidos também podem ser moldados em vez de prensados, começando com um material úmido contendo um lubrificante solúvel em água adequado.

Em algumas modalidades, a composição do produto de cisteamina é uma forma de dosagem de liberação atrasada ou controlada que fornece um $C_{\max}$ do produto de cisteamina que é pelo menos cerca de 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, ou 100 % maior que o $C_{\max}$ fornecido por uma forma de dosagem de liberação imediata contendo a mesma quantidade do produto de cisteamina. Em algumas modalidades, o $C_{\max}$ é até cerca de 75 %, 100 %, 125 % ou 150 % maior que o $C_{\max}$ da forma de dosagem de liberação imediata. $C_{\max}$ refere-se à dosagem máxima do produto de cisteamina no sangue depois da dosagem e fornece um indicador que o medicamento é absorvido sistemicamente.

Em algumas modalidades, o AUC da forma de dosagem de liberação atrasada ou controlada também é aumentado em pelo menos cerca de 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, ou 50 %, ou até cerca de 50 %, 60 %, 75 % ou 100 % com relação a uma forma de dosagem de liberação imediata. AUC ou “área abaixo da curva”, e refere-se à curva cinética derivada quando a concentração plasmática do medicamento em função do

tempo é medida depois da dosagem de um medicamento.

A preparação de formas de liberação atrasada, controlada ou prolongada/estendida das composições do produto farmacêutico com as características farmacocinéticas desejadas é conhecida na tecnologia e pode ser realizada por uma variedade de métodos. Por exemplo, sistemas de dispensação controlada oral incluem sistemas de liberação controlada por dissolução (por exemplo, controle de dissolução de encapsulação ou controle de dissolução da matriz), liberação controlada por difusão (dispositivos de reservatório ou dispositivos de matriz), resinas de troca iônica, liberação controlada osmótica ou gastroretentivo. Liberação controlada por dissolução pode ser obtida, por exemplo, diminuindo a taxa de dissolução de um medicamento no trato gastrointestinal, incorporando o medicamento em um polímero solúvel, e revestimento partículas ou grânulos do medicamento com materiais poliméricos de várias espessuras. Liberação controlada por difusão pode ser obtida, por exemplo, controlando difusão por meio de uma membrana polimérica ou uma matriz polimérica. Liberação osmoticamente controlada pode ser obtida, por exemplo, controlando o influxo de solvente através de uma membrana semipermeável que, por sua vez, carrega o medicamento para fora por meio de um orifício furado a laser. As diferenças de pressão osmótica e hidrostática em qualquer lado da membrana governam o transporte de fluido. A retenção gástrica prolongada pode ser alcançada, por exemplo, alterando a densidade das formulações, bioadesão no revestimento do estômago ou aumentando o tempo flutuante no estômago. Para mais detalhes, ver Handbook of Pharmaceuticals Controlled Release Technology, Wise, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, NY (2000), incorporado pela referência na íntegra, por exemplo, capítulo 22 ("An Overview of Controlled Release Systems").

A concentração do produto de cisteamina nestas formulações pode variar amplamente, por exemplo, de menos que cerca de 0,5 %, até cerca de 10 %.

normalmente ou pelo menos cerca de 1 % até 15 ou 20 % em peso e são selecionadas principalmente com base nos volumes do fluido, características de fabricação, viscosidades, etc., de acordo com o modo particular de administração selecionada. Métodos reais para preparar composições que podem ser administradas são conhecidos ou evidentes para os versados na tecnologia e estão descritos em mais detalhe, por exemplo, em Remington's Pharmaceuticals Science, 15^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980).

O produto de cisteamina está presente na composição em uma quantidade terapeuticamente eficaz; tipicamente, a composição está em forma de dosagem unitária. A quantidade de produto de cisteamina administrada, certamente, dependerá da idade, peso e condição geral do sujeito, da severidade da condição a ser tratada e do julgamento do médico. Quantidades terapêuticas adequadas serão conhecidas pelos versados na tecnologia e/ou estão descritos nos textos e literatura de referência pertinentes. Dosagens revestidas não entericamente atuais são cerca de 1,35 g/m² de área de superfície corporal e são administrados 4-5 vezes por dia. Em um aspecto, a dosagem é administrada tanto uma vez por dia ou múltiplas vezes por dia. O produto de cisteamina pode ser administrado uma, duas ou três ou quatro ou cinco vezes por dia. Em algumas modalidades, uma dosagem eficaz de produto de cisteamina pode ser na faixa de 0,01 mg a 1.000 mg por kg (mg/kg) de peso corporal por dia. Ainda, a dosagem eficaz pode ser 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg/ 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, 200 mg/kg, e pode aumentar em 25 mg/kg de incrementos até 1.000 mg/kg, ou pode variar entre qualquer dois dos valores anteriores. Em algumas modalidades, o produto de cisteamina é administrado em uma dosagem diária total de aproximadamente 0,25 g/m² a 4,0 g/m² de área de

superfície corporal, por exemplo, pelo menos cerca de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 ou 2 g/m², ou até cerca de 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,2, 2,5, 2,7, 3,0, ou 3,5 g/m². Em algumas modalidades, o produto de cisteamina pode ser administrado em

5 uma dosagem diária total de cerca de 1-1,5 g/m² de área de superfície corporal, ou 0,5-1 g/m² de área de superfície corporal, ou cerca de 0,7-0,8 g/m² de área de superfície corporal, ou cerca de 1,35 g/m² de área de superfície corporal. Sais ou éteres do mesmo ingrediente ativo podem variar no peso molecular dependendo do tipo e peso do sal ou fração éster. Para

10 administração da forma de dosagem, por exemplo, um comprimido ou cápsula ou outra forma de dosagem oral compreendendo o produto de cisteamina revestido entericamente, um peso total na faixa de aproximadamente 100 mg a 1.000 mg é usado. A forma de dosagem é oralmente administrada a um paciente que sofre de doença do fígado gorduroso para a qual um produto de

15 cisteamina pode ser indicado, incluindo, mas sem limitações, NAFLD e NASH. A administração pode continuar por pelo menos 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano, 2 anos, ou mais.

Composições usadas para administração podem ser formuladas com melhoradores de captação ou absorção para aumentar sua eficácia. Um

20 melhorador como este inclui, por exemplo, salicilato, glicolato/linoleato, glicolato, aprotinina, bacitracina, SDS, caprato e similares. Ver, por exemplo, Fix (J. Pharm. Sci., 85:1282-1285, 1996) e Oliyai e Stella (Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 32:521-544, 1993).

O produto de cisteamina revestido entericamente pode

25 compreender vários excipientes, conforme sabe-se bem na tecnologia farmacêutica, fornecido tais excipientes não apresentam um efeito desestabilizante em qualquer um dos componentes na composição. Assim, excipientes, tais como aglutinantes, agentes de volume, diluentes, desintegrantes, lubrificantes, cargas, carreadores, e similares podem ser

combinados com o produto de cisteamina. Para composições sólidas, diluentes são tipicamente necessários para aumentar o volume de um comprimido, de maneira tal que um tamanho prático seja fornecido para compressão. Diluentes adequados incluem cálcio de difosfato, sulfato de cálcio, lactose, celulose, caolim, manitol, cloreto de sódio, amido seco e açúcar em pó. Aglutinantes são usados para conferir qualidades coesivas para uma formulação de comprimido e assim garantem que um comprimido permanece intacto depois da compressão. Materiais aglutinantes adequados incluem, mas sem limitações, amido (incluindo amido de milho e amido pré-gelatinizado), gelatina, açúcares (incluindo sacarose, glicose, dextrose e lactose), polietileno glicol, ceras e gomas naturais e sintéticas, por exemplo, acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluindo hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, metil celulose, hidroxietil celulose, e similares), e Veegum. Lubrificantes são usados para facilitar a fabricação do comprimido; exemplos de lubrificantes adequados incluem, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio e ácido esteárico, e estão tipicamente presentes em não mais que aproximadamente 1 por cento em peso com relação ao peso do comprimido. Desintegrantes são usados para facilitar a desintegração ou “quebra” do comprimido depois da administração, e são geralmente amidos, argilas, celulosas, 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 emulsificantes, agentes tamponantes de pH e similares, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina sódio, oleato de trietanolamina, e similares. Se desejado, agentes flavorizantes, corantes e/ou adoçantes podem ser igualmente adicionados. Outros componentes opcionais para a incorporação em uma formulação oral aqui incluem, mas sem limitações, conservantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, e

similares. Cargas incluem, por exemplo, materiais insolúveis, tais como dióxido de silício, óxido de titânio, alumina, talco, caolim, celulose em pó, celulose microcristalina e similares, bem como materiais solúveis, tais como manitol, uréia, sacarose, lactose, dextrose, cloreto de sódio, sorbitol, e similares.

Uma composição farmacêutica também pode compreender um agente estabilizante, tais como hidroxipropil metilcelulose ou polivinilpirrolidona, da forma descrita na patente U.S. No. 4.301.146. Outros agentes estabilizantes incluem, mas sem limitações, polímeros celulósicos, tais como hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, metil celulose, etil celulose, acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, trimeliato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio; e polímeros e copolímeros de vinila, tais como poli(acetato de vinila), ftalato de poli(acetato de vinila), copolímero de ácido de vinilacetato crotônico e copolímeros de etilenoacetato de vinila. O agente estabilizante está presente em uma quantidade eficaz para fornecer o efeito estabilizante desejado; geralmente, isto significa que a razão de produto de cisteamina para o agente estabilizante é pelo menos cerca de 1:500 p/p, mais comumente cerca de 1:99 p/p.

Os comprimidos podem ser fabricados primeiramente revestindo entericamente o produto de cisteamina. Um método para formar comprimidos aqui é por compressão direta dos pós contendo o produto de cisteamina revestido entericamente, opcionalmente em combinação com diluentes, aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, corantes, estabilizantes ou similares. Como uma alternativa à compressão direta, comprimidos prensados podem ser preparados usando processos de granulação úmida ou granulação a seco. Comprimidos também podem ser moldados em vez de prensados, começando com um material úmido contendo um lubrificante solúvel em água adequado.

Em uma modalidade alternativa, os produtos de cisteamina revestidos entericamente são granulados e a granulação é prensada em um comprimido ou carregada em uma cápsula. Materiais de cápsula podem ser tanto duros quanto macios e são tipicamente selados, tais como com ataduras de gelatina ou similares. Comprimidos e cápsulas para uso oral geralmente incluirão um ou mais excipientes comumente usados aqui discutidos.

Para administração da forma de dosagem, isto é, o comprimido ou cápsula compreendendo o produto de cisteamina revestido entericamente, um peso total na faixa de aproximadamente 100 mg a 1000 mg é usado. A forma de dosagem é oralmente administrada a um paciente que sofre de uma condição para a qual um produto de cisteamina pode ser tipicamente indicado incluindo, mas sem limitações, NAFLD e NASH.

As composições da descrição podem ser usadas em combinação com outras terapias usadas para tratar NAFL e NASH. Por exemplo, antioxidantes, tais como glicirrizina, extrato de schisandra, ácido ascórbico, glutathione, silimarina, ácido lipoico, e d-alfa-tocoferol, e administração parenteral ao sujeito de glicirrizina, ácido ascórbico, glutathione, e complexo de vitamina B pode ser administrada em combinação (tanto simultaneamente em uma única composição quanto em composições separadas). Alternativamente, a combinação de agentes terapêuticos pode ser administrada sequencialmente.

A efetividade de um método ou composição da descrição pode ser estimada medindo o teor de ácido graxo e metabolismo no fígado. O ajuste e terapia de dosagem podem ser feitos por um especialista médico dependendo, por exemplo, da severidade de NAFL.

Além do mais, vários promedicamentos podem ser “ativados” pelo uso da cisteamina revestida entericamente. Promedicamentos são farmacologicamente inertes, eles em si não funcionam no corpo, mas uma vez que eles foram absorvidos, o promedicamento se decompõe. A abordagem do

promedicamento foi usada com êxito em inúmeras áreas terapêuticas incluindo antibióticos, antiistaminas e tratamentos de úlcera. A vantagem de usar promedicamentos é que o agente ativo é quimicamente camuflado e nenhum agente ativo é liberado até que o medicamento passe pelo intestino e nas células do corpo. Por exemplo, inúmeros promedicamentos usam ligações S-S. Agentes de redução fracos, tal como cisteamina, reduzem as ligações e liberam o medicamento. Desta maneira, as composições da descrição são usadas em combinação com promedicamentos para liberação cronometrada do medicamento. Neste aspecto, um promedicamento pode ser administrado depois da administração de composições de cisteamina entericamente revestidas da descrição (em um tempo desejado) para ativar o promedicamento.

Entende-se que embora a descrição tenha sido descrita em conjunto com modalidades específicas desta, a descrição anterior, bem como os exemplos que se seguem são destinados a ilustrar e não limitar o escopo da descrição. Outros aspectos, vantagens e modificações no escopo da descrição ficarão evidentes pelos versados na tecnologia para a descrição.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Formulação de cisteamina revestida entérica.

Pedido de patente internacional No. WO 2007/089670 descreveu a administração de cisteamina a pacientes com cistinose usando um tubo nasoentérico para determinar a eficácia da administração entérica na melhora nos pacientes com cistinose. WO 2007/089670 mostrou que a administração de cisteamina entericamente melhorou a taxa de absorção de cisteamina e aumentou os níveis plasmáticos de cisteamina. A administração entérica também reduziu os níveis de cistina nos leucócitos. Estes resultados mostraram que cisteamina entérica foi mais eficaz que a administração oral de cisteamina.

Uma preparação revestida entérica de cisteamina (Cystagon-EC) foi criada para administração mais eficaz e mais fácil. Cápsulas CYSTAGON® (Mylan Laboratories Inc., PA, USA) foram entericamente revestidas usando uma unidade de revestimento Model 600 Wurster com uma câmara de revestimento de 4/6". O material de revestimento é Eudragit L30 D-55, Rohm GmbH & Co KG, Darmstadt, Germany) e o composto EC foi encapsulado (The Coatings Place Inc, Verona, WI, Federal facilities establishment number 2126906). Cápsulas foram produzidas usando recursos e materiais aprovados pelo FDA.

Revestimento entérico foi testado in vitro para verificar a insolubilidade das cápsulas no ácido gástrico. O teste foi feito colocando as cápsulas em 100 mL de HCl 0,1 N por 2 horas a 37 °C. Cápsulas são consideradas aceitáveis se menos que 10 % da cisteamina for liberado. Depois de 2 horas o pH da solução é aumentado para pH 6,8 com tampão de NaHCO₃. Cápsulas são consideradas aceitáveis se pelo menos 80 % da cisteamina for liberada em 2 horas.

Seis sujeitos de controle adultos e 6 pacientes com cistinose foram estudados usando o Cystagon-EC. Os níveis plasmáticos de cisteamina foram maiores quando o paciente tomou Cystagon-EC que quando ele tomou preparação de cisteamina regular (CYSTAGON®). Além do mais, quando pacientes com cistinose tomam Cystagon-EC os níveis de cistina na célula branca em 12 horas permaneceu em cerca de < 0,2 e normalmente abaixo de 1 nmol de metade-cistina/mg de proteína sugerindo que esta nova formulação de cisteamina é eficaz quando dada duas vezes ao dia.

EXEMPLO 2

Administração de cisteamina a pacientes que sofrem de doença do fígado gorduroso.

A administração de cisteamina mostrou aliviar os sintomas de cistinose diminuindo os níveis de dano de cistina. Para determinar o efeito de

cisteamina na fibrose que causa dano hepático em pacientes com NASH, um estudo piloto de marca aberta, não aleatorizado de 12 crianças e adolescentes com doença gordurosa não alcoólica tratadas com cisteamina revestida entérica é realizado.

5 Pacientes com uma diagnose estabelecida de NASH, que
 tiveram mudanças no estilo de vida (tais como dieta e exercício) por pelo
 menos três meses, são usados para o estudo. Um histórico completo e exame
 físico são feitos. Uma pontuação dos sintomas planejados para doença péptica
 10 ácida e previamente usada em crianças tomando cisteamina é usada. Sangue é
 retirado para funções hepáticas incluindo transaminases hepáticas, fosfatase
 alcalina, bilirrubina e gama-GT. Sangue também é retirado para contagem de
 sangue completa, ESR, CRP, insulina de jejum e lipídeo de jejum e perfil de
 colesterol, marcadores de estresse oxidativo e de fibrose hepática (total de 15
 mL). O peso dos pacientes é registrado.

15 O nível de entrada do estudo para ALT é definido como ≥ 60
 iu/L e uma resposta com êxito à terapia é normalização ou $>35\%$ de redução
 no nível de transaminase hepática. Um nível de ALT normal é definido como
 40 iu/L. Sujeitos são iniciados com cisteamina revestida entérica duas vezes
 ao dia em uma dosagem diária total de 1 g/m^2 de área de superfície corporal
 20 com uma dosagem máxima de 1.000 mg duas vezes ao dia. Pacientes com
 cistinose normalmente tomam $1\text{-}1,5 \text{ g/m}^2$ de área de superfície corporal/dia.

Qualquer reclamação do sujeito de sintomas gastrintestinais
 significativos pode ter a dosagem diária da dose ele/ela de cisteamina
 reduzida em 10% . Se os sintomas GI persistirem por 3 dias a despeito de uma
 25 diminuição de 10% na dosagem, então ainda 10% de decrementos na
 dosagem serão permitidos (a um máximo de 50% da dosagem original). Se os
 sintomas persistirem a despeito da diminuição máxima na dosagem EC-
 cisteamina, o sujeito é removido do estudo.

Se sintomas forem severos, sujeitos podem sair do estudo em

qualquer momento. Se os pacientes estiverem na terapia de supressão de ácido, tais como inibidores da bomba de próton, pede-se a eles para descontinuar a terapia uma semana antes de começar EC-cisteamina. Pacientes são tratados inicialmente por 3 meses, e por um máximo de 6
5 meses, com EC-cisteamina. Se uma redução de 10- 25 % nos níveis de transaminase hepática forem detectados então o tratamento é estendido por mais 3 meses. Se, entretanto, há <10 % de redução do nível de ALT depois de terapia de 3 meses, o sujeito não levará nenhuma parte adicional no estudo. Se há uma melhora nos níveis de transaminase hepática séricos (>35 %) depois
10 de seis meses de terapia, então pacientes são monitorados por mais seis meses com um exame físico e os mesmos testes sanguíneos realizados a cada dois meses. Fêmeas que menstruam se submeterão a um teste de gravidez sanguíneo no início e a cada mês durante o estudo. Se apropriado, recomenda-se que os pacientes tomem precauções contraceptivas usando método de
15 barreira dupla.

Pede-se aos pacientes que mantenham um diário de sintomas e também serão vistos no GCRC/clínico de maneira a obter informação que são blindadas para a identidade do medicamento do estudo do paciente. Uma pontuação de sintomas para doença peptica-ácida e previamente usada em
20 crianças que tomam cisteamina é usada. A cada 4 semanas pacientes repetirão testes sanguíneos incluindo testes de função hepática, contagem sanguínea completa e níveis plasmáticos de cisteamina (10 mL). No final do estudo, pacientes terão todos os testes de laboratório de linha de base repetidos.

EXEMPLO 3

25 O efeito de um produto de cisteamina foi avaliado em um modelo animal de dieta da doença do fígado gorduroso não alcoólica (NAFLD), realizado geralmente da forma descrita em Otagawa et al., Am. J. Pathol., 170 (3) : 967-980 (2007). Coelhos brancos New Zealand machos foram alimentados com uma dieta de alto teor de gordura (HFD) contendo 20

% de óleo de milho e 1,25 % de colesterol de maneira a induzir características clínicas e histológicas de NAFLD e esteatoepatite não alcoólica (NASH). Um estudo piloto de duração de 7-dias foi realizado usando dosagem intraperitoneal (IP) de bitartarato de cisteamina a cada 8 horas de planejamento (Q8H) em dois níveis de dosagem: 75 ou 250 mg/kg/dia. Um estudo maior de duração de 8 semanas distribuiu bitartarato de cisteamina na água de beber a 25, 75 ou 250 mg/kg/dia.

Conforme discutido em mais detalhes, os dados de ambos os estudos mostraram que tratamento com cisteamina produziu uma melhora nos níveis de transaminase hepática (aspartato aminotransferase, ou AST) comparado ao grupo de controle não tratado com HFD. A elevação de AST é considerada um dos melhores marcadores da inflamação do fígado em NAFLD e NASH. Comparado aos animais de controle de dieta HFD, níveis de AST foram reduzidos em 1,6- a 1,9-vezes com tratamento com cisteamina, isto é, reduções de 37 a 47 %, respectivamente. Os dados também mostraram que tratamento com cisteamina foi associado às mudanças benéficas em LDH, um marcador geral do dano do tecido, e mudanças benéficas nos marcadores do perfil lipídico, tais como colesterol total, colesterol LDL, e colesterol HDL, comparado aos grupos de controle de HFD. As melhorias observadas nestes modelos de coelho suportam a conclusão que o tratamento de cisteamina de doenças do fígado gorduroso não alcoólicas humanas (NAFLD) incluindo NASH pode conferir benefícios clínicos.

Estudo piloto. No estudo piloto, dois níveis diferentes de dosagem de cisteamina foram distribuídos pela via intraperitoneal (IP) a cada 8 horas (Q8H) por 7 dias a coelhos brancos New Zealand alimentados com uma dieta com alto teor de gordura (HFD). Coelhos machos entre 2,5 a 3,5 kg foram divididos nos seguintes grupos: 1) dieta padrão de controle, 2 animais, 2) HFD de controle, 2 animais, 3) bitartarato de cisteamina de baixa dosagem, 75 mg/kg/dia, HFD, 4 animais, e 4) bitartarato de cisteamina de alta dosagem,

250 mg/kg/dia, HFD, 4 animais. Pontos finais incluíram observações clínicas padrão diárias, consumo de alimento diário quantitativo, pesos corporais no Dia (SD) -1, 2, 5, e 8 (dia da necrópsia) do estudo, e amostras de sangue coletadas no SD-1 e SD8 para a avaliação de químicas clínicas selecionadas (alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), amilase, lipase, colesterol total, triglicerídeos, lactato desidrogenase (LDH), colesterol de lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL), e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL)) e um painel hematológico completo. Animais foram sacrificados em SD8.

Nenhuma diferença farmacológica importante foi observada lendo as observações clínicas, o peso corporal ou valores hematológicos obtidos na linha de base em SD-1 e SD8. Os valores observados para ALT, amilase, lipase, triglicerídeos, e colesterol HDL não foram diferentes entre os grupos durante os 7 dias do estudo. Entretanto, aumentos foram observados nos valores de colesterol total, colesterol LDL e LDH nestes animais alimentados com HFD.

De maneira importante, comparado ao grupo de controle HFD, os grupos tratados com cisteamina mostraram melhorias em quatro valores de química do soro: AST, colesterol total, colesterol LDL, e LDH.

AST surgiu como o melhor marcador de inflamação no fígado em NASH e é considerado um marcador superior para ALT. Comparado ao o grupo de controle de HFD, observou-se uma diminuição nos valores de AST médios no SD8 no grupo de cisteamina de ao da dosagem (250 mg/kg/dia), conforme mostrado na figura 1. O valor de AST médio para o HFD de grupo de controle foi 19,0 U/L, enquanto que o coelho que recebeu 250 mg/kg/dia de cisteamina mostrou uma diminuição de 1,9 vezes no valor para 10,0 U/L, ou somente 47 % do HFD do valor de controle. Em virtude de haver somente 2 animais no HFD de grupo de controle, não foi possível fazer comparações estatísticas. Entretanto, comparação dos resultados de AST do grupo de

animais de 75 mg/kg/dia no SD8 contra os de 250 mg/kg/dia de cisteamina indicou que o grupo de cisteamina de alta dosagem foi estatisticamente diferente do grupo de baixa dosagem pelo teste Mann-Whitney U, $p = 0,03$. Estes dados mostraram que o tratamento com cisteamina a 250 mg/kg/dia neste regime teve um impacto positivo nos valores de AST.

Valores de colesterol total no soro na linha de base (SD-I) variou de 42,5 a 55,25 mg/dL em todos os grupos, que é na faixa histórica de lab para coelhos normais de 20-78 mg/dL. No SD8, observou-se que coelhos que receberam cisteamina tanto em 75 quanto 250 mg/kg/dia foram têm menos de um aumento no colesterol total médio comparado ao HFD de grupo de controle, da forma mostrada na figura 2. Os coelhos de controle no grupo 2 no HFD tiveram um valor de colesterol total médio de 842 mg/dL no SD8, um aumento de aproximadamente 20 vezes sobre seu valor na linha de base. Os coelhos do grupo 3, que receberam 75 mg/kg/dia de cisteamina, tiveram um valor médio de 652 mg/dL, um aumento de somente cerca de 12 vezes sobre sua linha de base, ou 23 % menos de um aumento que os controles de HFD. Os coelhos no grupo 4, que receberam 250 mg/kg/dia de cisteamina, tiveram um valor médio de 347 mg/dL no SD8, um aumento de somente cerca de 7,5 vezes sobre seu valor de linha de base, ou 59 % menos de um aumento que os valores de controle de HFD. Estes dados mostraram que o tratamento com cisteamina resultou em uma redução dependente da dosagem clara no aumento do colesterol total do soro devido à dieta de HFD.

Valores de colesterol LDL também parecem ser impactados pela dosagem de cisteamina. Conforme visto com o marcador de colesterol total, o aumento no colesterol LDL observado no HFD de grupo de controle foi notavelmente diminuído nos coelhos tratados com cisteamina tanto em 75 quanto em 250 mg/kg/dia, conforme mostrado na figura 3. O valor de colesterol LDL médio para todos os grupos na linha de base variou de 9,5 a 18 mg/dL, na faixa histórica do lab de 4 a 19 mg/dL. No SD8, os coelhos de

HFD de controle tinham um valor médio de 272,5 mg/dL, um aumento de cerca de 29 vezes sobre a linha de base. Os coelhos no grupo 3 tratados com 75 mg/kg/dia de cisteamina tiveram um valor médio de 210 mg/dL no SD8, um aumento de somente cerca de 12 vezes comparado aos seus respectivos valores na linha de base, ou 23 % menos de um aumento que os controles de HFD. Os coelhos no grupo 4 tratados com 250 mg/kg/dia tiveram um valor de colesterol LDL médio de 150,5 mg/dL, um aumento de somente cerca de 14 vezes comparado aos seus valores na linha de base, ou 45 % menos de um aumento que os controles de HFD. Estes dados mostraram que tratamento com cisteamina resultou em reduções notáveis no aumento do colesterol LDL devido à dieta HFD.

Valores de LDH mostraram uma tendência similar: coelhos que receberam cisteamina tanto em 75 quanto em 250 mg/kg/dia tiveram menos de um aumento no LDH que os coelhos de HFD de controle, conforme mostrado na figura 4. Os coelhos do HFD de controle no grupo 2 tiveram um valor de LDH médio de 190 U/L no SD8, um aumento de 1,7 vezes sobre seus valores na linha de base. Os coelhos no grupo 3 (75 mg/kg/dia) tiveram valores médios de 128 U/L no SD8, que foi uma diminuição de 1,2 vezes comparado aos seus valores na linha de base, ou 33 % dos valores de HFD de controle no SD8. Os coelhos no grupo 4 (250 mg/kg/dia) tiveram valores médios de 77,5 U/L no SD8, que foi uma diminuição de 3,1 vezes comparado aos seus valores na linha de base, ou 59 % dos valores de HFD de controle no SD8. Estes dados mostraram que tratamento com cisteamina resultou em uma redução dependente da dosagem destes valores de LDH comparado aos coelhos de controle alimentados com HFD.

Os dados mostram que tratamento de coelhos alimentados com um HFD com bitartarato de cisteamina tanto em 75 quanto em 250 mg/kg/dia IP em um regime Q8H resultou em melhores níveis de transaminase do fígado (AST), um importante marcador da inflamação no fígado e dano no NAFLD.

Tratamento com cisteamina também foi associado às mudanças benéficas nos marcadores do soro bioquímicos de colesterol total, colesterol LDL e LDH. Tomados juntos, os dados suportam a conclusão que o tratamento com cisteamina pode conferir benefícios clínicos em pacientes humanos com NAFLD, tal como NASH.

Estudo de 8 semanas. O propósito deste estudo foi avaliar os efeitos do tratamento com cisteamina em um modelo animal de NAFLD e NASH em que coelhos brancos New Zealand machos são alimentados com uma dieta de alto teor de gordura (HFD) contendo 20 % de óleo de milho e 1,25 % de colesterol para produzir características clínicas e histológicas de NAFLD e NASH.

O projeto do estudo incluiu cinco grupos de oito coelhos. Dois grupo de controles não receberam cisteamina na água de beber: um grupo de controle que foi alimentado com comida de coelho convencional e um outro grupo de controle que foi alimentado com a HFD. Em três grupos de coelhos alimentados com HFD, bitartarato de cisteamina foi introduzido na água de beber em concentrações calculadas para distribuir tanto 25, 75, quanto 250 mg/kg/dia. A água de beber foi recém preparada diariamente com base na informação de estabilidade da temperatura ambiente para bitartarato de cisteamina através da faixa de concentração.

Observações durante o estudo incluíram dos pesos corporais, consumo de alimento e água diários, e observações clínicas diárias duas vezes na semana. Amostras de sangue foram coletadas antes de começar o estudo e nas semanas 2, 4, 6, e 8 para um painel completo de parâmetros hematológicos e um painel selecionado de químicas do soro, incluindo ALT, AST, amilase, lipase, colesterol total, triglicerídeos, colesterol LDH, HDL, e colesterol LDL.

Em todos os grupos que receberam o HFD, observações clínicas, tais como pelagem áspera e comportadamente quieto começaram a

ser observados por volta do meio da semana 8, enquanto que sinais de icterícia começaram a aparecer precocemente, no meio da semana 6. Alguns animais apresentaram urina de cor escura ou vermelha neste mesmo período, sugerindo possíveis bloqueios da bile (colestase). Em todo o estudo, animais no HFD muito mais frequentemente apresentaram evacuações moles comparado aos animais na dieta padrão. Animais na HFD também apresentaram características histológicas sugestivas de NAFLD. Três animais no grupo 4, o grupo de cisteamina de dosagem média, morreram no estudo ou foram sacrificados moribundos no SD 51, 55, e 56. Um animal no grupo 5, o grupo de dosagem alta, foi sacrificado moribundo no SD 55. Estas mortes no estudo pareceram estar associadas ao NAFLD avançado.

Os dados de peso corporal mostraram que animais na dieta padrão e a HFD ganharam peso aproximadamente na mesma taxa durante as primeiras 6 semanas do estudo. Entretanto, começando pela semana 7, os animais no HFD começaram a perder peso comparado à dieta padrão. Os pesos corporais dos animais tratados com cisteamina pareceram ser paralelos aos dos animais de HFD de controle. Os dados de consumo de alimento mostraram que os animais alimentados com HFD consumiram menos alimento que os na dieta padrão depois da primeira semana do estudo, o que pode ser esperado devido ao alto teor calórico da HFD. O consumo de alimento dos grupos tratados e do grupo de controle HFD foi similar. Em torno da semana 6, animais na HFD foram consumindo somente cerca de 15 a 30 % da quantidade de alimento consumida pelos animais na dieta padrão com base na área abaixo da curva (AUC).

Os dados de consumo de água seguiram um padrão similar. Todos os animais no HFD consumiram menos água que os na dieta padrão, presumivelmente devido a um alto teor de umidade na HFD. Com base nos AUCs, o HFD de grupo de controle consumiu cerca de 65 % da água consumida pelos animais na dieta padrão. Os grupos que beberam água

contendo cisteamina consumiram cerca de dois terços da água consumida pelo grupo de controle HFD. Estes dados sugerem que a água contendo cisteamina pode ser um pouco menos agradável que a água de controle para estes coelhos.

Os dados de hematologia não revelaram mudanças farmacologicamente importantes no estudo. Houve uma tendência de contagem de célula branca do sangue (WBC) ligeiramente maior nos coelhos de controle alimentados com HFD comparado aos controles com dieta padrão, principalmente devido aos linfócitos. Os grupos tratados com cisteamina foram similares ao grupo de controle HFD.

Os dados de química do soro refletiram diferenças nos animais de controle alimentados com HFD comparado aos animais de controle da dieta padrão. No final do estudo (semana 8), os animais de controle HFD no grupo 2 tiveram aumento no AST (2,6 vezes), lipase (6,6 vezes), colesterol (64 vezes), triglicerídeo (3,8 vezes), LDH (3 vezes), colesterol HDL (2,3 vezes), e colesterol LDL (55 vezes) comparado aos valores de controle da dieta padrão (Grupo 1). Valores de amilase e ALT não foram alterados.

AST é considerado um melhor marcador de inflamação hepática que ALT. Em 8 semanas, animais de controle alimentados com HFD tiveram um valor de AST médio de 117,1 U/L, um aumento de 2,6 vezes comparado aos animais de controle alimentados com uma dieta padrão, conforme mostrado na figura 5. Entretanto, os valores de AST médios nos grupos de tratamento com cisteamina tanto com dosagem baixa (25 mg/kg/dia) quanto com dosagem alta (250 mg/kg/dia) diminuíram comparado aos animais HFD de controle. Os animais do grupo 3 (25 mg/kg/dia) tiveram um valor de AST médio somente de 62,5 U/L, uma diminuição 1,9 vezes com relação ao grupo de controle HFD, uma redução de 47 %. Similarmente, os animais do grupo 5 (250 mg/kg/dia) tiveram um valor de AST médio somente de 75,7 U/L, uma diminuição de 1,6 vezes com relação aos controles de HFD,

uma redução de dados as dificuldades na estimativa da dispensação do medicamento fornecendo cisteamina na água de beber, nota-se que estas diminuições nos valores de AST foram associadas a dois dos três grupos de tratamento com cisteamina. Diminuições similares no AST também foram observadas no estudo piloto.

Conforme observado no estudo piloto, diminuições no LDH também foram observadas neste estudo em animais tratados com cisteamina. Conforme mostrado na figura 6, na semana 8 o valor de LDH médio foi 375 U/L nos animais de controle de HFD do grupo 2. A exposição à cisteamina resultou em uma diminuição nos valores de LDH em todos os três níveis de dosagem nos animais tratados comparado aos controles de HFD do grupo 2. No grupo 5, o grupo de dosagem alta (250 mg/kg/dia), o valor de LDH médio na semana 8 foi 140 U/L, quase idêntico ao valor de LDH médio do grupo de controle da dieta padrão do grupo 1 de 125,6 U/L. Esta diferença entre o valor de LDH de controle de HFD e o valor de cisteamina de alta dosagem (250 mg/kg/dia) foi estatisticamente significativa pelo teste Mann-Whitney U, $p = 0,03$. Estes dados mostraram que tratamento com cisteamina acentuadamente reduziu o aumento na LDH causado pela HFD.

Percebe-se bem que níveis de colesterol HDL são indicadores positivos de perfis de lipídeos saudáveis. Sabe-se que coelhos são um modelo particularmente bom para perfis de lipídeo humano em virtude de eles terem razões de linha de base similares aos encontrados nos humanos, e eles são considerados um bom modelo de doença cardiovascular humana. Desta forma, nota-se que neste estudo animais tratados com a alta dosagem de cisteamina (250 mg/kg/dia) mostraram um aumento benéfico no colesterol HDL comparado tanto ao grupo de controle da dieta padrão, quanto ao grupo de controle HFD, conforme mostrado na figura 7. Na semana 8, o valor de colesterol HDL médio no grupo de 250 mg/kg/dia de cisteamina foi 58,3 mg/dL, um aumento de 1,6 vez sobre o valor médio de controle de HFD de

36,9 mg/dL, e um aumento de 3,7 vezes sobre o valor de controle da dieta padrão de 15,7 mg/dL.

Tomados juntos, os dados coletados neste estudo de 8 semanas mostraram que coelhos alimentados com HFD desenvolveram características clínicas e sorológicas associadas à doença no fígado consistente com NAFLD e NASH. A dosagem de cisteamina nas garrafas de água provavelmente resultou em dispensação variável do medicamento aos animais tratados. Apesar de tudo, observou-se que dois dos mesmos marcadores químicos do soro que foram melhorados no estudo piloto também foram melhorados neste estudo de 8 semanas na presença de cisteamina: AST e LDH. Estas foram consideradas descobertas importantes dado que AST é considerado o melhor marcador da inflamação em NASH humana e que reduções em LDH provavelmente também refletem menos inflamação e provavelmente proteção da citotoxicidade nestes animais.

Uma outra descoberta notável neste estudo a longo prazo foi que o tratamento com cisteamina foi associado a um aumento benéfico nos níveis de colesterol HDL no soro.

Versados na tecnologia esperam que inúmeras modificações e variações na invenção apresentadas anteriormente nos exemplos ilustrativos ocorram. Consequentemente somente tais limitações, conforme aparecem nas reivindicações, devem ser colocadas na invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição compreendendo cisteamina ou cistamina, ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para tratar um paciente
5 que sofre de doença não alcoólica do fígado gorduroso (NAFLD) ou esteatohepatite não alcoólica (NASH).

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dosagem diária total do produto de cisteamina é 0,5-2,0 g/m².

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
10 fato de que a dosagem diária total do produto de cisteamina é 0,5-1,0 g/m².

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada em uma frequência de 1 a 4 vezes por dia.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo
15 fato de que a composição é administrada duas vezes por dia.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a composição é uma forma de dosagem de liberação atrasada ou controlada que fornece maior dispensação da cisteamina ou derivado de cisteamina ao intestino delgado.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo
20 fato de que a forma de dosagem de liberação atrasada ou controlada compreende um revestimento entérico que libera o produto de cisteamina quando a composição alcança o intestino delgado ou uma região do trato gastrintestinal de um sujeito em que o pH é de pH 4,5 a pH 7,2.

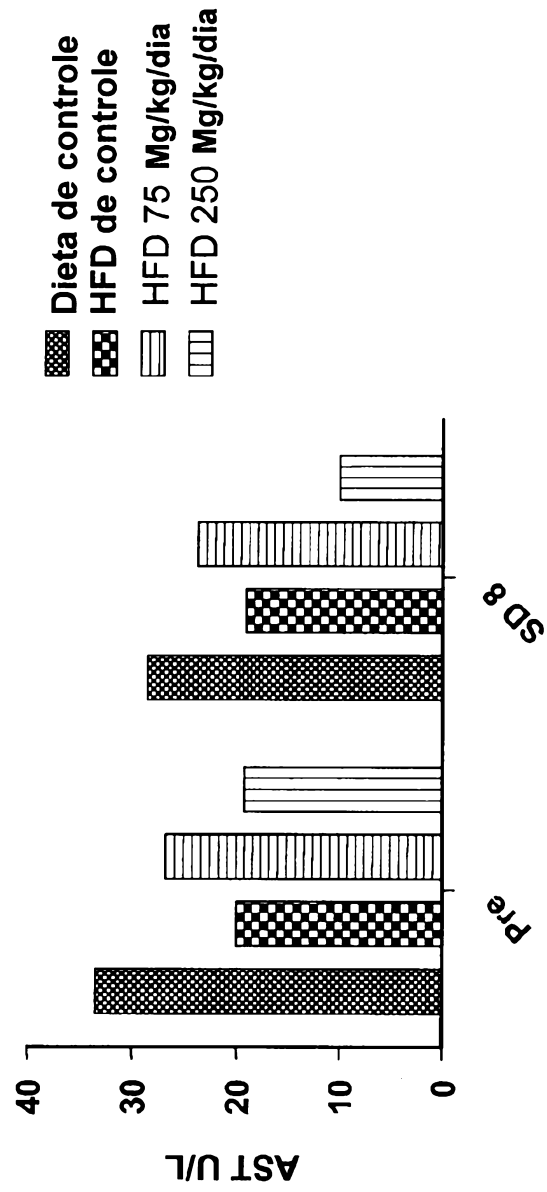
8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo
25 fato de que a composição compreende um revestimento selecionado do grupo que consiste em gelatina polimerizada, goma-laca, copolímero de ácido metacrílico tipo C NF, ftalato de butirato de celulose, hidrogeno ftalato de celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato de acetato de polivinila

(PVAP), ftalato de acetato de celulose (CAP), trimelitato de acetato de celulose (CAT), ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato de hidroxipropil metilcelulose, succinato de dioxipropil metilcelulose, carboximetil etilcelulose (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS), e polímeros e copolímeros de ácido acrílico, tipicamente formado de acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila com copolímeros de ésteres de ácido acrílico e metacrílico.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada oralmente.

10. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada parenteralmente.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o paciente é uma criança ou adolescente.



Tempo da amostra

FIG. 1

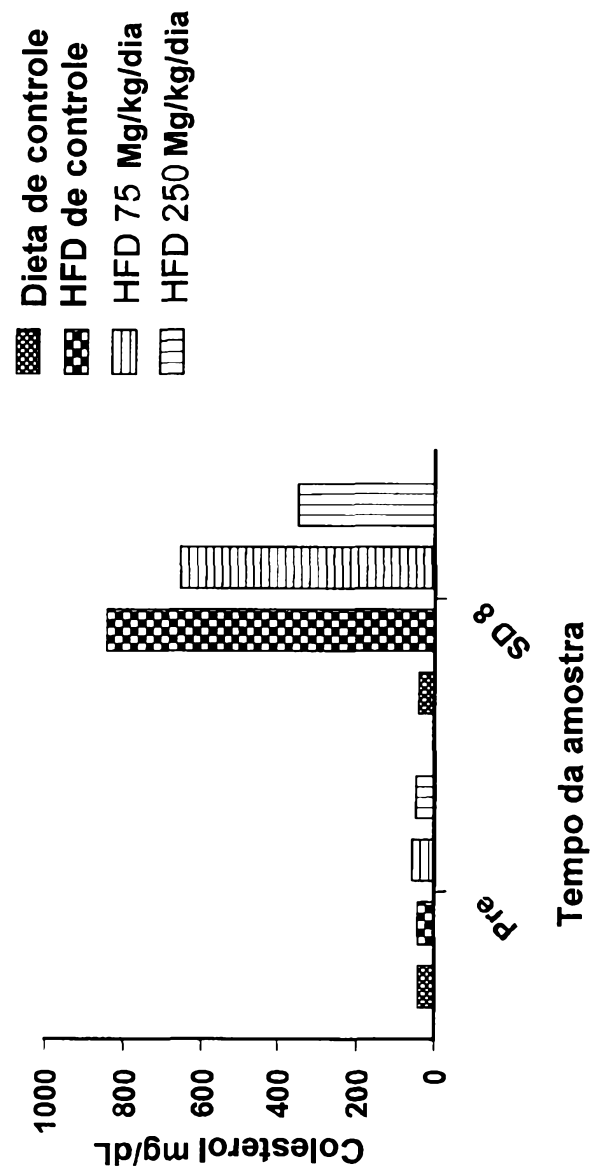
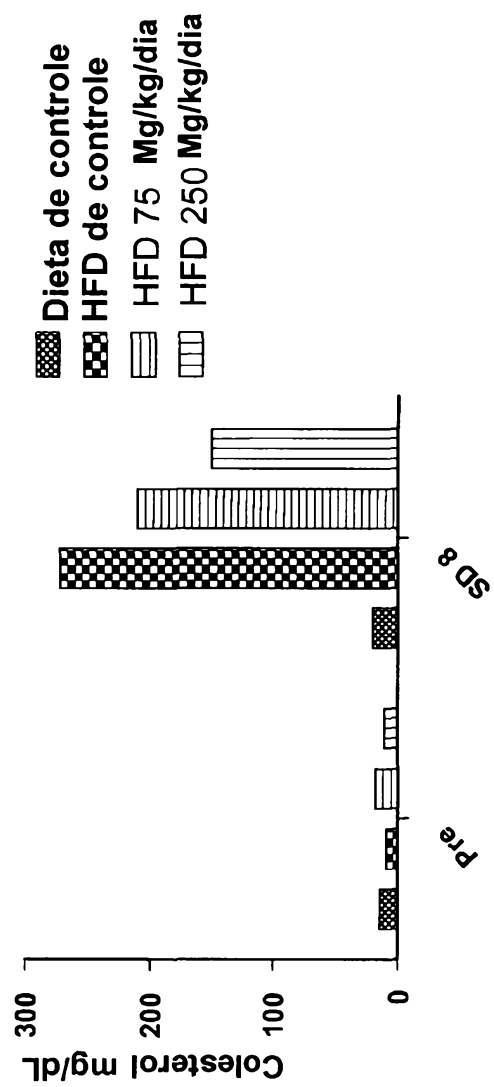


FIG. 2



Tempo da amostra

FIG. 3

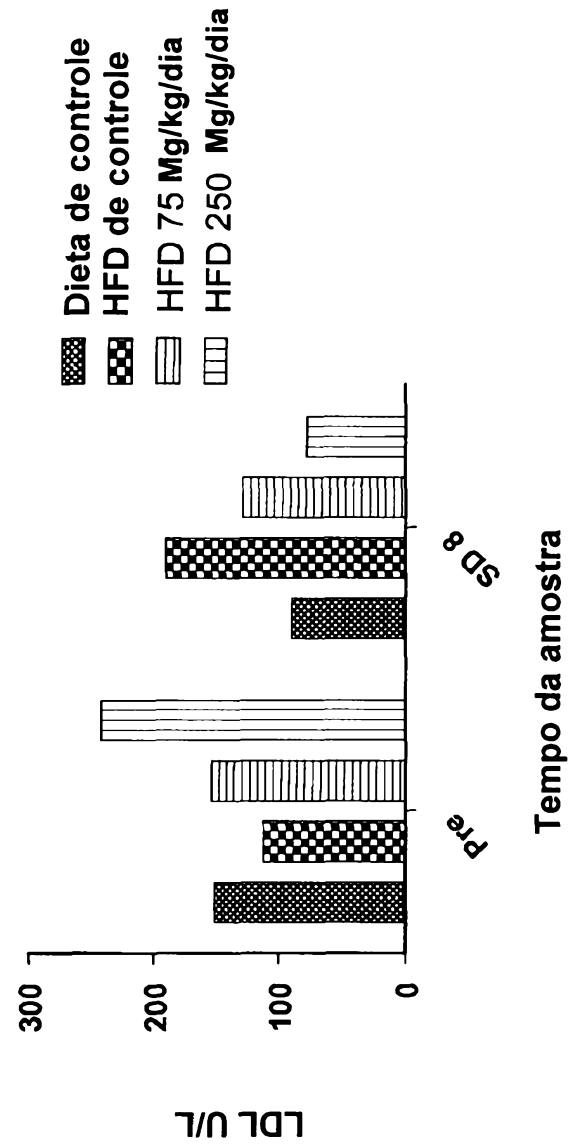


FIG. 4

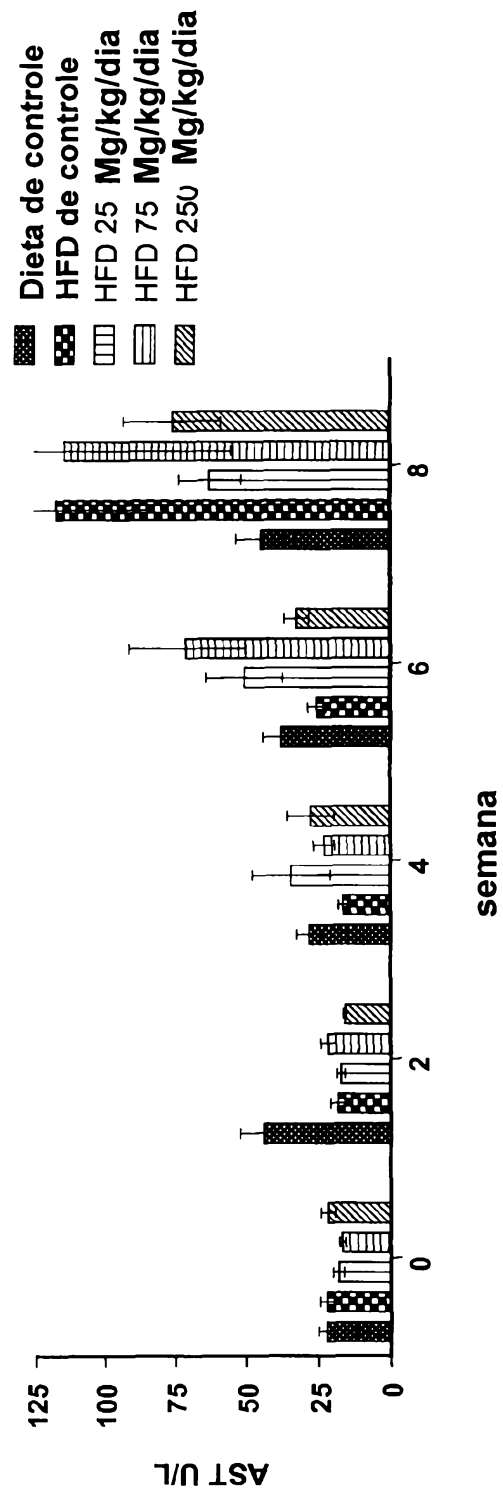


FIG. 5

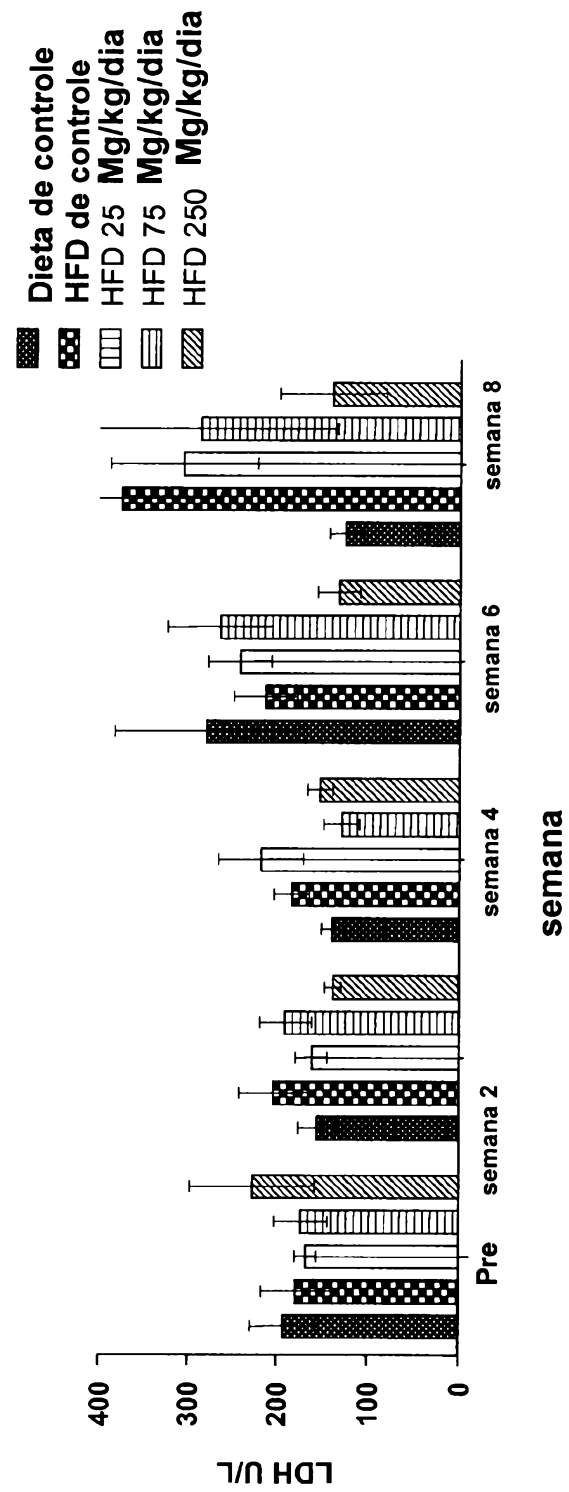


FIG. 6

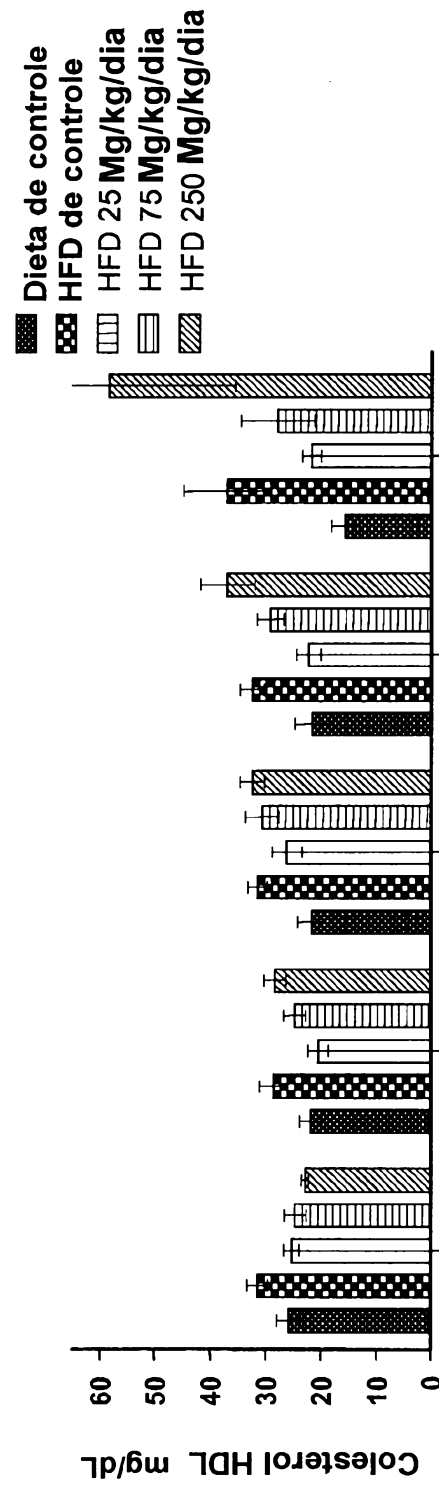


FIG. 7