



QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

FASE NACIONAL

08-89530

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO CISTEAMINA RECUBIERTA ENTERICAMENTE,
CISTAMINA Y DERIVADOS DE ELLAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA

DOMICILIO OAKLAND, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. APODERADO JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO

22. BOGOTÁ, D. C., 27-08-2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-089530- -00000-0000

Fecha: 2008-08-27 12:44:58 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1)

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA**

Dirección: **1111 Franklin Street, 5th Floor Oakland, California 94607-5200**

Nacionalidad o Domicilio: **Estados Unidos de América**

Lugar de Constitución: **Estados Unidos de América**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

(3)

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JESUS ABELARDO CARDENAS A.**

Dirección: **Carrera 7 No. 74-56 Oficina 804**

Teléfono: **3131713; 3131652, 3132414** Fax: **3131713**

E-mail: **cardenaslaw@etb.net.co**

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

No. **19.427.257** TP **38.319**

(4)

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre (1): **RANJAN DOHIL**

Dirección: **12784 Toyon Mesa Court, San Diego, California 92130**

Nacionalidad o Domicilio: **Estados Unidos de América**

Nombre (2): **JERRY SCHNEIDER**

Dirección: **2758 Bordeaux Avenue, La Jolla, California 92037**

Nacionalidad o Domicilio: **Estados Unidos de América**

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2007/002325**

Fecha **26-01-2007**

Publicación Internacional No. **WO2007/089670**

Fecha **09-08-2007**

(6) Título (54) **CISTEAMINA RECUBIERTA ENTERICAMENTE, CISTAMINA Y DERIVADOS DE ELLAS**

(7) Clasificación Internacional (51)

A61K 9/28 ; A61K 38/00

(8) Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	27-01-2006	60/762,715

(9) Comprobante de pago No. 08-67.250; 08-67.253; 08-67251

Fecha 25-08-2008

(10)

ANEXOS

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuan el solicitante sea persona jurídica.

☐ Poderes, si fuere el caso necesario.

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o causante.

☐ Declaraciones.

☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

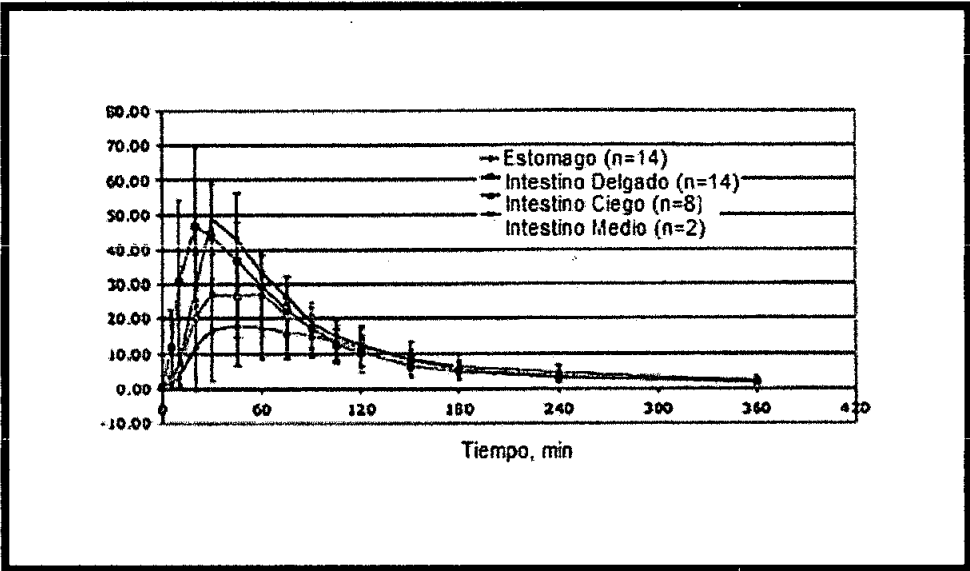
☒ Arte final 12x12.

☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con traducción, extracto para publicación en medio magnético, tarjeta archivo temático, comprobante de pago de tasas por palabras adicionales para publicación.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO

FIRMA:

C.C. 19.427.257 Bogotá T.P. 38.319

C & R

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-089530- -00000-0000

Fecha: 2008-08-27 12:44:58 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 67,250
FECHA : AGOSTO 25 DE 2008

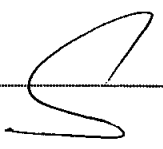
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y RODRIGUEZ ABOGCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	79701031	25/08/2008	841,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-089530- -00000-0000

Fecha: 2008-08-27 12:44:58 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : OB - 67,253
FECHA : AGOSTO 25 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y RODRIGUEZ ABOG	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79701031	25/08/2008	841,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	300,000.00
		TOTAL :	\$ 300,000.00

TRESCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-089530- -00000-0000

Fecha: 2008-08-27 12:44:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 67,251
FECHA : AGOSTO 25 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y RODRIGUEZ ABOG	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79701031	25/08/2008	841,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	38,500.00
		TOTAL :	\$ 38,500.00

TREINTA Y OCHO MIL QUINIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 1034123-000253

Box No. I TITLE OF INVENTION

ENTERICALLY COATED CYSTEAMINE, CYSTAMINE AND DERIVATIVES THEREOF

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

The Regents of the University of California
1111 Franklin Street, 5th Floor
Oakland, California 94607-5200
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

DOHIL, Ranjan
12784 Toyon Mesa Court
San Diego, California 92130
United States of America

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BAKER, Jr., Joseph R.
Buchanan Ingersoll & Rooney, LLP
12230 El Camino Real, Suite 300
San Diego, California 92130
United States of America

Telephone No.

858 509-7300

Facsimile No.

858 509-7353

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

40,900

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SCHNEIDER, Jerry
2758 Bordeaux Avenue
La Jolla, California 92037
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
☐ JP Japan is not designated for any kind of national protection
☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these States).

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 27/01/2006	60/762,715	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / US

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		Number of items
(a) on paper, the following number of sheets:		1. ☒ fee calculation sheet		1
request (including declaration sheets)	4	2. ☐ original separate power of attorney		
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	29	3. ☐ original general power of attorney		
claims	4	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any:		3
abstract	1	5. ☐ statement explaining lack of signature		
drawings	4	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):		
Sub-total number of sheets	42	7. ☐ translation of international application into (language):		
sequence listing		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		
tables related thereto		9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)		
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		
Total number of sheets	42	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column		
(i) ☐ sequence listing		10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)		
(ii) ☐ tables related thereto		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application)		
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter)		
(i) ☐ sequence listing		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column		
(ii) ☐ tables related thereto		11. ☒ other (specify): Transmittal Letter; Return Receipt Postcard		
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the				
☐ sequence listing:				
☐ tables related thereto:				
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)				
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	2	Language of filing of the international application:	English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).



BAKER, Jr., Joseph R. (Registration No. 40,900)

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:		
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

ENTERICALLY COATED CYSTEAMINE, CYSTAMINE AND DERIVATIVES THEREOF

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims priority under 35 U.S.C. §119 to U.S. Provisional Application Serial No. 60/762,715, filed January 27, 2006, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The invention relates to methods, compositions and treatments for metabolic conditions and free radical damage. More specifically, the invention relates to methods and composition useful for treating Cystinosis and neurodegenerative diseases such as Huntington's, Alzheimer's and Parkinson's disease, as free radical and radioprotectants, and as hepto-protectant agents.

BACKGROUND

[0003] Cystinosis is a rare, autosomal recessive disease caused by intra-lysosomal accumulation of the amino acid cystine within various tissues, including the spleen, liver, lymph nodes, kidney, bone marrow, and eyes. Nephropathic cystinosis is associated with kidney failure that necessitates kidney transplantation. To date, the only specific treatment for nephropathic cystinosis is the sulfhydryl agent, cysteamine. Cysteamine has been shown to lower intracellular cystine levels, thereby reducing the rate of progression of kidney failure in children.

[0004] Cysteamine, through a mechanism of increased gastrin and gastric acid production, is ulcerogenic. When administered orally to children with cystinosis, cysteamine has also been shown to cause a 3-fold increase in gastric acid production and a 50% rise of serum gastrin levels. As a consequence, subjects that use cysteamine suffer gastrointestinal (GI) symptoms and are often unable to take cysteamine regularly or at full dose.

[0005] To achieve sustained reduction of leukocyte cystine levels, patients are normally required to take oral cysteamine every 6 hours, which invariably means having to awaken from sleep. However, when a single dose of cysteamine was administered intravenously the leukocyte cystine level remained suppressed for more than 24 hours, possibly because plasma cysteamine concentrations were higher and achieved more rapidly than when the drug is administered orally. Regular intravenous administration of cysteamine would not be practical. Accordingly, there is a need for formulations and delivery methods that would result in higher plasma, and thus intracellular, concentration as well as decrease the number of daily doses and therefore improve the quality of life for patients.

SUMMARY

[0006] The invention provides a composition comprising an enterically coated cystamine or cystamine derivative.

[0007] The invention also provides a composition comprising an enterically coated cysteamine or cysteamine derivative.

[0008] The invention further provides a composition comprising a coated cystinosis therapeutic agent that has increased uptake in the small intestine compared to a non-coated cystinosis therapeutic agent when administered orally. In one aspect, the coated cystinosis therapeutic agent comprises a cysteamine or cysteamine derivative.

[0009] The invention also provides a method of treating a subject with cystinosis, comprising administering to the subject a composition of the invention.

[0010] The invention also contemplates a method of treating a subject with a neurodegenerative disease or disorder comprising administering to the subject a composition of the invention comprising an enterically coated cystamine or cystamine derivative.

[0011] The invention provides a pharmaceutical formulation comprising a composition of the invention further including various pharmaceutically acceptable agents (e.g., flavorants, binders and the like) in a pharmaceutically acceptable carrier.

[0012] The invention provides a method of treating cystinosis or a neurodegenerative disease or disorder comprising administering a composition of the invention and a second therapeutic agent.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0013] Figure 1 shows enterocolonic tube. (A) Is an abdominal X-ray film showing the radiopaque weighted tip of the tube entering the ascending colon. (B) Is a contrast infused picture. The tube has passed through the small intestine and the tip is confirmed.

[0014] Figure 2 shows mean plasma cysteamine levels taken from patients with cystinosis and control subjects after delivery of drug into various intestinal sites. Error bars are standard error of the mean. In 2 control subjects, most distal point of drug delivery was the mid-ileal region.

[0015] Figure 3 shows the mean change in leukocyte cystine levels, compared with baseline levels, over a 12-hour period following delivery of cysteamine into varying intestinal sites. Negative levels signify increased leukocyte cystine depletion compared with baseline.

[0016] Figure 4 shows a scatterplot of plasma cysteamine C_{max} vs. AOC of WBC Cystine changes from Baseline. Positive value means decrease from baseline. Negative value means increase from baseline. AOC change from baseline was affected by C_{max} for cysteamine ($P < .001$).

[0017] Figure 5 shows serial leukocyte cystine levels after drug was given as normal Cystagon and enteric-coated (EC) cysteamine on alternate days. These serial levels were taken during the inpatient phase of the study. Desired

cystine levels are below 1 mmol 1/2cystine/mg protein. Higher dose enteric-coated (yellow)) drug resulted in prolonged cystine suppression with 12 hour levels still within desired range.

[0018] Figure 6 shows the blood cysteamine levels following a single 450mg dose of Cystagon (series 1), 450mg EC-cysteamine (series 2) and 900mg EC-cysteamine (series 3). The C_{max} is higher following EC drug. In addition, the time to C_{max} is longer following EC-drug, suggesting that the drug is released from the capsule within the small intestine rather than the stomach.

DETAILED DESCRIPTION

[0019] As used herein and in the appended claims, the singular forms "a," "and," and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "a derivative" includes a plurality of such derivatives and reference to "a subject" includes reference to one or more subjects known to those skilled in the art, and so forth.

[0020] Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood to one of ordinary skill in the art to which this disclosure belongs. Although methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice of the disclosed methods and compositions, the exemplary methods, devices and materials are described herein.

[0021] The publications discussed above and throughout the text are provided solely for their disclosure prior to the filing date of the present application. Nothing herein is to be construed as an admission that the inventors are not entitled to antedate such disclosure by virtue of prior disclosure.

[0022] Cystinosis is a metabolic disease characterized by an abnormal accumulation of the amino acid cystine in various organs of the body such as the kidney, eye, muscle, pancreas, and brain. Different organs are affected at different ages.

[0023] There are three clinical forms of cystinosis. Infantile (or nephropathic) cystinosis; late-onset cystinosis; and benign cystinosis. The latter form does not produce kidney damage. Infantile cystinosis is usually diagnosed between 6 and 18 months of age with symptoms of excessive thirst and urination, failure to thrive, rickets, and episodes of dehydration. These findings are caused by a disorder called renal tubulopathy or Fanconi syndrome. As a consequence important nutrients and minerals are lost in the urine. Children with cystinosis also have crystals in their eyes (after one year of age) which may lead to photosensitivity. They also have an increased level of cystine in their white blood cells without adverse effect but allowing the diagnosis to be ascertained. Without specific treatment, children with cystinosis develop end-stage renal failure, i.e., lose their kidney function, usually between 6 and 12 years of age. Without cysteamine treatment subjects can develop complications in other organs due to the continued accumulation of cystine throughout the body. These complications can include muscle wasting, difficulty swallowing, diabetes, and hypothyroidism.

[0024] Some symptoms include the inability of the kidneys to concentrate urine and allow important quantities of sodium, potassium, phosphorus, bicarbonate and substances like carnitine to be excreted in the urine. Treatment of symptoms compensates for these urinary losses. Subjects need to drink large quantities of water, because up to 2 to 3 liters of water are lost in the urine every day driving the feeling of being thirsty. In addition, the loss of urinary

electrolytes (sodium, potassium, bicarbonate, phosphorus) must be compensated in the subject. It is often necessary to add a salt supplement in the form of sodium chloride. Children also lose bicarbonate and potassium in the urine, which can be compensated for by giving sodium bicarbonate and potassium bicarbonate.

[0025] Specific treatments of cystinosis aim to reduce cystine accumulation within the cells. Cystinosis is currently treated with cysteamine (CystagonTM). Cysteamine also improves growth of cystinosis children. Cysteamine is only active in a very short period of time not exceeding 5-6 hours, thus requiring administration of CystagonTM capsules 4 times a day, that is to say about every 6 hours. This treatment is also only effective if continued day after day, indefinitely in order to control the disease. About 1000 children require lifelong treatment to prolong their lives and prevent deterioration of kidney function. However, as mentioned above, cysteamine administration results in increased gastric secretions and is ulcerogenic. In addition, routes and timing of administration provide difficulty for subjects in need of such therapy. Recently, a similar drug called cystamine (the disulfide form of cysteamine) has been studied for neurodegenerative disorders including Huntington's and Parkinson's diseases. Cystamine has similar side-effects and dosing difficulties to that of cysteamine.

[0026] Cysteamine is a potent gastric acid-secretagogue that has been used in laboratory animals to induce duodenal ulceration; studies in humans and animals have shown that cysteamine-induced gastric acid hypersecretion is most likely mediated through hypergastrinemia. In previous studies performed in children with cystinosis who suffered regular upper gastrointestinal symptoms, a single oral dose of cysteamine (11-23 mg/kg) was shown to cause

hypergastrinemia and a 2-to 3-fold rise in gastric acid-hypersecretion. Symptoms suffered by these individuals included abdominal pain, heartburn, nausea, vomiting, and anorexia. The disclosure demonstrates that cysteamine-induced hypergastrinemia arises, in part, as a local effect on the gastric antral-predominant G-cells in susceptible individuals. The data also suggest that this is also a systemic effect of gastrin release by cysteamine. Depending upon the route of administration, plasma gastrin levels usually peak after intragastric delivery within 30 minutes, whereas the plasma cysteamine levels peak later.

[0027] Subjects with cystinosis are required to ingest oral cysteamine (Cystagon) every 6 hours, day and night. When taken regularly, cysteamine can deplete intracellular cystine by up to 90% (as measured in circulating white blood cells), and this has been shown to reduce the rate of progression to kidney failure/transplantation and also to obviate the need for thyroid replacement therapy. Unfortunately, because of the strict treatment regimen and the associated symptoms, nonadherence with cysteamine therapy remains a problem, particularly among adolescent and young adult patients. By reducing the frequency of required cysteamine dosing, adherence to a therapeutic regimen can be improved. The disclosure demonstrates that delivery of cysteamine to the small intestine reduces gastric distress and ulceration and improves bioavailability of cysteamine in the circulation. Delivery of cysteamine into the small intestine is useful due to improved absorption rate from the SI, greater surface area of the SI, and/or less cysteamine undergoing hepatic first pass elimination when absorbed through the small intestine. This disclosure shows a dramatic decrease in leukocyte cystine within an hour of cysteamine delivery.

[0028] In addition, sulfhydryl (SH) compounds such as cysteamine, cystamine, and glutathione are among the most important and active intracellular antioxidants. Cysteamine protects animals against bone marrow and gastrointestinal radiation syndromes. The rationale for the importance of SH compounds is further supported by observations in mitotic cells. These are the most sensitive to radiation injury in terms of cell reproductive death and are noted to have the lowest level of SH compounds. Conversely, S-phase cells, which are the most resistant to radiation injury using the same criteria, have demonstrated the highest levels of inherent SH compounds. In addition, when mitotic cells were treated with cysteamine, they became very resistant to radiation. It has also been noted that cysteamine may directly protect cells against induced mutations. The protection is thought to result from scavenging of free radicals, either directly or via release of protein-bound GSH. An enzyme that liberates cysteamine from coenzyme A has been reported in avian liver and hog kidney. Recently, studies have appeared demonstrating a protective effect of cysteamine against the hepatotoxic agents acetaminophen, bromobenzene, and phalloidine.

[0029] Cystamine, in addition, to its role as a radioprotectant, has been found to alleviate tremors and prolong life in mice with the gene mutation for Huntington's disease (HD). The drug may work by increasing the activity of proteins that protect nerve cells, or neurons, from degeneration. Cystamine appears to inactivate an enzyme called transglutaminase and thus results in a reduction of huntingtin protein (Nature Medicine 8, 143-149, 2002). In addition, cystamine was found to increase the levels of certain neuroprotective proteins. However, due to the current methods and formulation of delivery of cystamine, degradation and poor uptake require excessive dosing.

[0030] The disclosure is not limited with respect to a specific cysteamine or cystamine salt or ester or derivative; the compositions of the disclosure can contain any cysteamine or cystamine, cysteamine or cystamine derivative, or combination of cysteamine or cystamines. The active agents in the composition, i.e., cysteamine or cystamine, may be administered in the form of a pharmacologically acceptable salt, ester, amide, prodrug or analog or as a combination thereof. Salts, esters, amides, prodrugs and analogs of the active agents may be prepared using standard procedures known to those skilled in the art of synthetic organic chemistry and described, for example, by J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure," 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992). For example, basic addition salts are prepared from the neutral drug using conventional means, involving reaction of one or more of the active agent's free hydroxyl groups with a suitable base. Generally, the neutral form of the drug is dissolved in a polar organic solvent such as methanol or ethanol and the base is added thereto. The resulting salt either precipitates or may be brought out of solution by addition of a less polar solvent. Suitable bases for forming basic addition salts include, but are not limited to, inorganic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, calcium hydroxide, trimethylamine, or the like. Preparation of esters involves functionalization of hydroxyl groups which may be present within the molecular structure of the drug. The esters are typically acyl-substituted derivatives of free alcohol groups, i.e., moieties which are derived from carboxylic acids of the formula $R-COOH$ where R is alkyl, and typically is lower alkyl. Esters can be reconverted to the free acids, if desired, by using conventional hydrogenolysis or hydrolysis procedures. Preparation of amides and prodrugs

can be carried out in an analogous manner. Other derivatives and analogs of the active agents may be prepared using standard techniques known to those skilled in the art of synthetic organic chemistry, or may be deduced by reference to the pertinent literature.

[0031] The disclosure provides delivery methods and compositions that overcome the problems associated with cysteamine and cystamine delivery. The methods of compositions of the disclosure provide enteric-coated compositions that result in less frequent dosing (2X/day vs. 4X/day), increased patient compliance and fewer gastrointestinal side effects (e.g., pain, heartburn, acid production, vomiting) and other side effects (e.g., patients smell like rotten eggs - a particular compliance problem as subjects reach puberty). The disclosure provides enteric-coated cysteamine compositions (sulfhydryl/Cystagon™) and cystamine compositions.

[0032] The disclosure provides methods for the treatment of cystinosis, the treatment of neurodegenerative disease such as Alzheimer Disease, Huntington's and Parkinson's disease and free radical damage using enterically coated cysteamine and cystamine, respectively.

[0033] The disclosure provides composition comprising enterically formulated cysteamine and cystamine derivatives. Examples of cysteamine derivatives include hydrochloride, bitartrate and phosphocysteamine derivatives. Cystamine and cystamine derivatives include sulfated cystamine. Enteric coatings prolong release until the cystamine, cystamine derivative, or cysteamine derivative/Cystagon™ reaches the intestinal tract, typically the small intestine. Because of the enteric coatings, delivery to the small intestine is improved thereby improving uptake of active ingredient while reducing gastric side effects. This will result in a reduction in the need for frequent administration that

currently is associated with Cystagon therapy, cystamine and cysteamine therapy.

[0034] An "enterically coated" drug or tablet refers to a drug or tablet that is coated with a substance--i.e., with an "enteric coating"--that remains intact in the stomach but dissolves and releases the drug once the small intestine is reached.

[0035] As used herein "enteric coating", is a material, a polymer material or materials which encase the medicament core (e.g., cystamine, cysteamine, Cystagon). Typically, a substantial amount or all of the enteric coating material is dissolved before the medicament or therapeutically active agent is released from the dosage form, so as to achieve delayed dissolution of the medicament core. A suitable pH-sensitive polymer is one which will dissolve in intestinal juices at a higher pH level (pH greater than 4.5), such as within the small intestine and therefore permit release of the pharmacologically active substance in the regions of the small intestine and not in the upper portion of the GI tract, such as the stomach.

[0036] The coating material is selected such that the therapeutically active agent will be released when the dosage form reaches the small intestine or a region in which the pH is greater than pH 4.5. The coating may be a pH-sensitive materials, which remain intact in the lower pH environs of the stomach, but which disintegrate or dissolve at the pH commonly found in the small intestine of the patient. For example, the enteric coating material begins to dissolve in an aqueous solution at pH between about 4.5 to about 5.5. For example, pH-sensitive materials will not undergo significant dissolution until the dosage form has emptied from the stomach. The pH of the small intestine gradually increases from about 4.5 to about 6.5 in the duodenal bulb to about 7.2 in the distal portions of the

small intestine (ileum). In order to provide predictable dissolution corresponding to the small intestine transit time of about 3 hours (e.g., 2-3 hours) and permit reproducible release therein, the coating should begin to dissolve within the pH range of the duodenum, and continue to dissolve at the pH range within the small intestine. Therefore, the amount of enteric polymer coating should be sufficient to substantially dissolved during the approximate three hour transit time within the small intestine (e.g., the proximal and mid-small intestine).

[0037] Enteric coatings have been used for many years to arrest the release of the drug from orally ingestible dosage forms. Depending upon the composition and/or thickness, the enteric coatings are resistant to stomach acid for required periods of time before they begin to disintegrate and permit release of the drug in the lower stomach or upper part of the small intestines. Examples of some enteric coatings are disclosed in U.S. Pat. No. 5,225,202 which is incorporated by reference fully herein. As set forth in U.S. Pat. No. 5,225,202, some examples of coating previously employed are beeswax and glyceryl monostearate; beeswax, shellac and cellulose; and cetyl alcohol, mastic and shellac, as well as shellac and stearic acid (U.S. Pat. No. 2,809,918); polyvinyl acetate and ethyl cellulose (U.S. Pat. No. 3,835,221); and neutral copolymer of polymethacrylic acid esters (Eudragit L30D) (F. W. Goodhart et al., Pharm. Tech., pp. 64-71, April 1984); copolymers of methacrylic acid and methacrylic acid methylester (Eudragits), or a neutral copolymer of polymethacrylic acid esters containing metallic stearates (Mehta et al., U.S. Pat. Nos. 4,728,512 and 4,794,001). Such coatings comprise mixtures of fats and fatty acids, shellac and shellac derivatives and the cellulose acid phthlates, e.g., those having a free carboxyl content. See, Remington's at page 1590, and Zeitova et al.

(U.S. Pat. No. 4,432,966), for descriptions of suitable enteric coating compositions. Accordingly, increased adsorption in the small intestine due to enteric coatings of cystamine, cysteamine derivatives (including Cystagon) can result in improvements in cystinosis as well as neurodegenerative diseases including, for example, Huntington's disease.

[0038] Generally, the enteric coating comprises a polymeric material that prevents cysteamine or cystamine release in the low pH environment of the stomach but that ionizes at a slightly higher pH, typically a pH of 4 or 5, and thus dissolves sufficiently in the small intestines to gradually release the active agent therein. Accordingly, among the most effective enteric coating materials are polyacids having a pK_a in the range of about 3 to 5. Suitable enteric coating materials include, but are not limited to, polymerized gelatin, shellac, methacrylic acid copolymer type C NF, cellulose butyrate phthalate, cellulose hydrogen phthalate, cellulose proprionate phthalate, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate, dioxypopyl methylcellulose succinate, carboxymethyl ethylcellulose (CMEC), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), and acrylic acid polymers and copolymers, typically formed from methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate and/or ethyl methacrylate with copolymers of acrylic and methacrylic acid esters (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS). For example, the enterically coating can comprise Eudragit L30D, triethylcitrate, and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Cystagon® (or other cysteamine derivative), wherein the coating comprises 10 to 13% of the final product.

[0039] By "pharmaceutically acceptable carrier" or "pharmaceutically acceptable vehicle" are meant materials that are suitable for oral administration and not biologically, or otherwise, undesirable, i.e., that may be administered to a subject along with an active ingredient without causing any undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the other components of a pharmaceutical composition in which it is contained.

[0040] Similarly, a "pharmaceutically acceptable" salt, ester or other derivative of an active agent comprise, for example, salts, esters or other derivatives which are not biologically or otherwise undesirable.

[0041] "Stabilizing agents" refer to compounds that lower the rate at which pharmaceutical degrades, particularly an oral pharmaceutical formulation under environmental conditions of storage.

[0042] By the terms "effective amount" or "therapeutically effective amount" of a enteric formulation of cysteamine or cystamine refers to a nontoxic but sufficient amount of the agent to provide the desired therapeutic effect. As will be pointed out below, the exact amount required will vary from subject to subject, depending on the age, weight, and general condition of the subject, the severity of the condition being treated, and the like. An appropriate "effective" amount in any individual case may be determined by one of ordinary skill in the art using only routine experimentation.

[0043] In one aspect of the disclosure there is provided a stabilized pharmaceutical composition for administration of an cysteamine or cystamine, wherein the cysteamine or cystamine is enterically coated.

[0044] The cysteamine or cystamine is present in the composition in a therapeutically effective amount;

typically, the composition is in unit dosage form. The amount of cysteamine or cystamine administered will, of course, be dependent on the age, weight, and general condition of the subject, the severity of the condition being treated, and the judgment of the prescribing physician. Suitable therapeutic amounts will be known to those skilled in the art and/or are described in the pertinent reference texts and literature. In one aspect, the dose is administered twice per day at about 0.5-1.0 g/m² (e.g., 0.7-0.8 g/m²) body surface area. Current non-enterically coated doses are about 1.35 g/m² body surface area and are administered 4-5 times per day.

[0045] The enterically coated cysteamine or cystamine can comprise various excipients, as is well known in the pharmaceutical art, provided such excipients do not exhibit a destabilizing effect on any components in the composition. Thus, excipients such as binders, bulking agents, diluents, disintegrants, lubricants, fillers, carriers, and the like can be combined with the cysteamine or cystamine. For solid compositions, diluents are typically necessary to increase the bulk of a tablet so that a practical size is provided for compression. Suitable diluents include dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, cellulose, kaolin, mannitol, sodium chloride, dry starch and powdered sugar. Binders are used to impart cohesive qualities to a tablet formulation, and thus ensure that a tablet remains intact after compression. Suitable binder materials include, but are not limited to, starch (including corn starch and pregelatinized starch), gelatin, sugars (including sucrose, glucose, dextrose and lactose), polyethylene glycol, waxes, and natural and synthetic gums, e.g., acacia sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, cellulosic polymers (including hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose,

and the like), and Veegum. Lubricants are used to facilitate tablet manufacture; examples of suitable lubricants include, for example, magnesium stearate, calcium stearate, and stearic acid, and are typically present at no more than approximately 1 weight percent relative to tablet weight. Disintegrants are used to facilitate tablet disintegration or "breakup" after administration, and are generally starches, clays, celluloses, algin, gums or crosslinked polymers. If desired, the pharmaceutical composition to be administered may also contain minor amounts of nontoxic auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents and the like, for example, sodium acetate, sorbitan monolaurate, triethanolamine sodium acetate, triethanolamine oleate, and the like. If desired, flavoring, coloring and/or sweetening agents may be added as well. Other optional components for incorporation into an oral formulation herein include, but are not limited to, preservatives, suspending agents, thickening agents, and the like. Fillers include, for example, insoluble materials such as silicon dioxide, titanium oxide, alumina, talc, kaolin, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, and the like, as well as soluble materials such as mannitol, urea, sucrose, lactose, dextrose, sodium chloride, sorbitol, and the like.

[0046] A pharmaceutical composition may also comprise a stabilizing agent such as hydroxypropyl methylcellulose or polyvinylpyrrolidone, as disclosed in U.S. Pat. No. 4,301,146. Other stabilizing agents include, but are not limited to, cellulosic polymers such as hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, methyl cellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium; and vinyl polymers and

copolymers such as polyvinyl acetate, polyvinylacetate phthalate, vinylacetate crotonic acid copolymer, and ethylene-vinyl acetate copolymers. The stabilizing agent is present in an amount effective to provide the desired stabilizing effect; generally, this means that the ratio of cysteamine or cystamine to the stabilizing agent is at least about 1:500 w/w, more commonly about 1:99 w/w.

[0047] The tablets are manufactured by first enterically coating the cysteamine or cystamine. A method for forming tablets herein is by direct compression of the powders containing the enterically coated cysteamine or cystamine, optionally in combination with diluents, binders, lubricants, disintegrants, colorants, stabilizers or the like. As an alternative to direct compression, compressed tablets can be prepared using wet-granulation or dry-granulation processes. Tablets may also be molded rather than compressed, starting with a moist material containing a suitable water-soluble lubricant.

[0048] In an alternative embodiment, the enterically coated cysteamine or cystamine are granulated and the granulation is compressed into a tablet or filled into a capsule. Capsule materials may be either hard or soft, and are typically sealed, such as with gelatin bands or the like. Tablets and capsules for oral use will generally include one or more commonly used excipients as discussed herein.

[0049] For administration of the dosage form, i.e., the tablet or capsule comprising the enterically coated cysteamine or cystamine, a total weight in the range of approximately 100 mg to 1000 mg is used. The dosage form is orally administered to a patient suffering from a condition for which an cysteamine or cystamine would typically be indicated, including, but not limited to, cystinosis and

neurodegenerative diseases such as Huntington's, Alzheimer's and Parkinson's disease.

[0050] The compositions of the disclosure can be used in combination with other therapies useful for treating cystinosis and neurodegenerative diseases and disorders. For example, indomethacin therapy (Indocid® or Endol®) is an anti-inflammatory used to treat rheumatoid arthritis and lumbago, but it can be used to reduce water and electrolyte urine loss. In children with cystinosis, indomethacin reduces the urine volume and therefore liquid consumption by about 30%, sometimes by half. In most cases this is associated with an appetite improvement. Indomethacin treatment is generally followed for several years.

[0051] Other therapies can be combined with the methods and compositions of the disclosure to treat diseases and disorders that are attributed or result from cystinosis. Urinary phosphorus loss, for example, entails rickets, and it may be necessary to give a phosphorus supplement. Carnitine is lost in the urine and blood levels are low. Carnitine allows fat to be used by the muscles to provide energy. Hormone supplementation is sometimes necessary. Sometimes the thyroid gland will not produce enough thyroid hormones. This is given as thyroxin (drops or tablets). Insulin treatment is sometimes necessary if diabetes appears, when the pancreas does not produce enough insulin. These treatments have become rarely necessary in children whom are treated with cysteamine, since the treatment protects the thyroid and the pancreas. Some adolescent boys require a testosterone treatment if puberty is late. Growth hormone therapy may be indicated if growth is not sufficient despite a good hydro electrolytes balance. Accordingly, such therapies can be combined with the enterically coated cysteamine and cystamine compositions and methods of the disclosure.

[0052] The effectiveness of a method or composition of the disclosure can be assessed by measuring leukocyte cystine concentrations. Dosage adjustment and therapy can be made by a medical specialist depending upon, for example, the severity of cystenosis and/or the concentration of cystine. Additional therapies including the use of omeprazole (Prilosec®) can reduce these symptoms.

[0053] In addition, various prodrugs can be "activated" by use of the enterically coated cysteamine. Prodrugs are pharmacologically inert, they themselves do not work in the body, but once they have been absorbed, the prodrug decomposes. The prodrug approach has been used successfully in a number of therapeutic areas including antibiotics, antihistamines and ulcer treatments. The advantage of using prodrugs is that the active agent is chemically camouflaged and no active agent is released until the drug has passed out of the gut and into the cells of the body. For example, a number of produgs use S-S bonds. Weak reducing agents, such as cysteamine, reduce these bonds and release the drug. Accordingly, the compositions of the disclosure are useful in combination with pro-drugs for timed release of the drug. In this aspect, a pro-drug can be administered followed by administration of an enterically coated cysteamine compositions of the invention (at a desired time) to activate the pro-drug.

[0054] It is to be understood that while the invention has been described in conjunction with specific embodiments thereof, that the foregoing description as well as the examples which follow are intended to illustrate and not limit the scope of the invention. Other aspects, advantages and modifications within the scope of the invention will be apparent to those skilled in the art to which the invention

EXAMPLES

[0055] **Subjects.** Children with cystinosis, ≥ 12 years old, and taking regular cysteamine bitartrate (Cystagon; Mylan, Morgantown, WV) were recruited to the study (Table I). Adult control patients were recruited locally. Patients with cystinosis had a mean leukocyte cystine level of less than 2.0 nmol half-cystine/mg protein over the past year. Cysteamine therapy was discontinued 2 days before admission, and acid suppressants, antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pro-kinetic agents, and antihistamines were discontinued 2 weeks before admission. None of the patients had undergone kidney transplantation. Baseline chemistry, *Helicobacter pylori* serologic study, complete blood count, and urinalysis were performed.

Table I. Cystinosis patient data					
Patient	Age (yrs.)	Sex	Weight (kg)	Cysteamine dose (mg)*	Serum creatinine (mg/dL)
1	16	Male	61.5	500	1.0
2	14	Male	39.4	406	1.2
3	13	Female	39.1	406	1.5
4	19	Female	38.1	406	1.4
5	13	Female	50.1	500	1.0
6	16	Male	58.7	500	3.1

* Dose of cysteamine base delivered into varying delivery sites

[0056] **Cysteamine bitartrate delivery.** Cysteamine was infused through a silicone rubber nasoenteric tube (Dentsleeve Pty Ltd, Australia), 3 mm in diameter and 4.5 meters long. The tube, specifically made for this study, had a tungsten-weighted tip, and immediately proximal to this was an inflatable balloon (5-mL capacity). Immediately proximal to the balloon was an infusion port (1 mm diameter) through which the drug was delivered. After an overnight fast (except for water), the dose of cysteamine bitartrate (10 mg/kg/dose of base, maximum of 500 mg) was dissolved in 10 mL of water and infused over 1 to 2 minutes. On day 1 of the study, the nasoenteric tube was inserted into the

stomach. By day 3 of the study the tube had passed into the proximal small intestine (SI) just distal to the ligament of Treitz (confirmed fluoroscopically). The balloon was then inflated, and peristalsis propelled the tube distally. Tube position within the cecum was confirmed fluoroscopically on day 5 (day 7 in 4 patients because of slow transit). If the tube had migrated too far, it was retracted into the desired location.

[0057] **Serum gastrin, cysteamine and leukocyte cystine measurements.** After an overnight fast (except for water) blood samples were taken at baseline and at varying intervals after intraluminal delivery of cysteamine. Serum gastrin levels were then measured at 30, 60, 90, and 120 minutes and 3 and 4 hours; cysteamine levels were measured at 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, and 150 minutes and 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 16 hours; leukocyte cystine levels were measured at 1, 2, 3, 4, 6, and 12 hours in patients with cystinosis only. Gastrin was measured in picograms/mL with the Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, Calif) gastrin radioimmunoassay-kit. Leukocyte cystine levels were measured in nmol half-cystine per mg protein by the Cystine Determination Lab (La Jolla, Calif).

[0058] To measure plasma cysteamine, 100- μ L plasma samples were collected in heparinized vacutainers and spun in a centrifuge within 1 hour, and plasma was stored at -18° C. The concentration of cysteamine was measured by use of tandem mass spectroscopy (API 2000 LC/MS/MS; Applied Biosystems, Foster City, Calif). Cysteamine concentrations were calculated with a calibration curve that was prepared by spiking plasma with buffered cysteamine solutions, and quality control samples were analyzed with each batch.

[0059] **Statistical analysis.** Mixed model restricted maximum likelihood (REML) repeated measures analysis of

variance with subjects as a random effect was performed on the absolute leukocyte cystine levels, on the leukocyte cystine level changes from baseline, and on the "area over the curve" (AOC) for leukocyte cystine level changes from baseline after cysteamine administration for the subjects with cystinosis. AOC is computationally analogous to area under the curve, but it is applied when values are predominantly decreasing below baseline values. Large AOC values reflect large decreases, and a negative AOC reflects a net increase in value. Main effects for site of delivery, time after delivery, and the interaction between site and time were tested, except just the site effect was tested for AOCs. In the absence of significant interaction when a main effect was detected, Tukey's honestly significant difference test (HSD) was applied to identify where differences occurred within a 5% family wise error rate. The Tukey HSD procedure controls for overall significance level when performing all pairwise comparisons. An additional analysis was performed with plasma cysteamine $C_{\max}$ added to the AOC model.

[0060] REML repeated measures analyses of variance with subjects as a random effect were also performed as described above on AUC and the $C_{\max}$ over time for plasma cysteamine levels separately for the subjects with cystinosis and control subjects and with both subject groups combined. Differences between means for the 3 sites were tested, plus group and group x site interaction effects for the combined groups. If a site effect was detected, Tukey's HSD was applied to determine which sites differed from each other.

[0061] REML repeated measures analyses of variance were also performed as described above on gastrin levels. The analyses were performed on 2 versions of datasets: the full dataset and all data after omitting observations collected at 30 minutes (1 subject was missing a blood sample taken at

30 minutes after small intestinal cysteamine delivery). A 5% significance level was used without adjustment for all statistical testing.

[0062] Six patients with cystinosis, (3 male, 3 female) with a mean age of 15.2 years (range 13-19 years) were recruited into the study (Table I). Eight healthy adult control patients (6 male, 2 female) with a mean age of 23.2 years (range 19-28 years) were enrolled. None of the children with cystinosis had undergone kidney transplantation. All control subjects received 500 mg cysteamine base, whereas the mean dose for subjects with cystinosis was 453 mg (range 406-500 mg). All subjects had normal liver function test results. In all subjects the nasoenteric tube passed successfully from the stomach into the upper SI; however, it did not progress any further in 2 subjects with cystinosis. In 2 of the control subjects the tube only reached the mid-ileum but did, however, progress to the cecum in 8 subjects (4 control subjects, 4 with cystinosis). There were no reported adverse effects with the insertion or removal of the nasoenteric tube (Figure 1).

[0063] **Symptoms.** Only 2 patients (1 male, 1 female) with cystinosis reported regular GI symptoms before the study, and these had responded to acid-suppression therapy. The male subject had severe retching and emesis about 15 minutes after receiving intragastric cysteamine but did not have any symptoms when the drug was infused into the proximal small intestine. The female child with cystinosis had mild transient nausea after SI drug delivery only. No other symptoms were reported after any other cysteamine delivery in the children with cystinosis. There were no associated adverse events with tube placement or removal.

[0064] **Plasma cysteamine.** Among the subjects with cystinosis as measured by analysis of variance, the mean plasma cysteamine C_{max} and AUCs (of the concentration-time

gradient) differed by site of cysteamine delivery (both $P < .03$). Site (*) refers to either patients with cystinosis or control subjects. For the plasma cysteamine AUCs, the means differed between the duodenal and both gastric and cecal sites of delivery (Tukey HSD global $P < .05$). Among control subjects, the mean AUC did not differ among delivery sites ($P > .4$), but mean C_{max} did ($P < .05$). For both cystinosis and control groups the mean C_{max} values differed only between the duodenum and cecum; mean C_{max} values after duodenal versus gastric or gastric versus cecal delivery were not statistically different (Tables II and III).

Table II. Mean plasma cysteamine C_{max} levels ($\mu\text{mol/L}$) and area under curve (AUC) measurements in cystinosis subjects, controls, and combined cystinosis and control subjects, after delivery of cysteamine into the stomach, small intestine, and cecum						
	C_{max} Cystinosis	AUC Cystinosis	C_{max} Control	AUC Control	C_{max} Combined	AUC Combined
Stomach	35.5 (20.5)	3006 (1112)	39.5 (16.4)	3613 (1384)	37.8 (17.6)	3353 (1267)
Small Intestine	55.8 (13.0)	4299 (1056)	51.1 (20.7)	3988 (1659)	53.2 (17.4)	4047 (1376)
Cecum	21.9 (13.1)	3002 (909)	23.1 (15.3)	2804 (1323)	22.5 (13.2)	2903 (1056)

The standard deviations are in parenthesis

Table III. Comparisons of mean plasma cysteamine C_{max} ($\mu\text{mol/L}$) and AUC measurements for combined cystinosis subjects and control subjects among delivery sites		
	AUC	C_{max}
P value*	<0.01	<0.01
Stomach vs SI	+	+
Stomach vs Cecum	-	-
SI vs Cecum	+	+

+ Significant difference using Tukey's HSD test ($\alpha = 0.05$)

- No significant difference

* ANOVA test for equality of three delivery sites

[0065] When data from the control subjects were combined with cystinosis subject data, there was both a group effect ($P < .05$) and a site effect ($P < .01$) for AUCs, with a significant difference between mean AUC levels for the duodenum versus both the stomach and cecum. C_{max} values differed among sites ($P < .01$) but not between groups ($P > .4$). Group (*) refers to site of intestinal delivery. C_{max}

differed between duodenum versus both stomach and cecum (Figure 2).

[0066] **Leukocyte cystine.** There were significant differences among the 3 sites of delivery for cystine levels ($P < .04$), changes from baseline values ($P < .0001$), and AOCs for changes from baseline ($P < .02$). A Tukey HSD test, which controls for multiple comparisons, showed that mean leukocyte cystine levels differed between the cecum and stomach sites, but that cecum versus duodenum and stomach versus duodenum produced similar mean values. When the absolute cystine levels or AOCs for changes from baseline levels were evaluated, the significant differences in sites were found between the duodenum and both the stomach and cecum, but not between stomach and cecum (Tukey HSD global $P < .05$) (Figure 3). Plasma cysteamine C_{max} and AUC contributed a statistical effect on AOC ($P < .001$ and $P < .02$, respectively), even after controlling for delivery site (Figure 4).

[0067] **Blood gastrin.** For the full gastrin dataset, there was a significant difference among the means for the different delivery sites ($P < 0.1$), with the cecum resulting in a lower mean from that of the stomach and small intestine. Both group * and site † significant effects were detected after omitting observations from 30 minutes after delivery ($P < .05$ and $P < .01$, respectively). The 30-minute observations were omitted because of a missing data set. For these observations, mean levels of gastrin after delivery in the cecum were different from those from both the duodenum and stomach, although the latter did not differ from each other. The 1 boy (14 years) who had severe GI symptoms after intragastric, but not enteric or cecal, cysteamine delivery had a rise in baseline gastrin from 70 pg/mL to 121 pg/mL at 30 minutes after gastric cysteamine. Within the control group, more than half of the baseline and post-cysteamine

gastrin levels remained undetectable (<25 pg/mL), and none of the control subjects had a significant rise in gastrin after cysteamine delivery into any site.

[0068] Patients with cystinosis are required to ingest oral cysteamine (Cystagon) every 6 hours, day and night. When taken regularly, cysteamine can deplete intracellular cystine by up to 90% (as measured in circulating white blood cells), and this has been shown to reduce the rate of progression to kidney failure/transplantation and also to obviate the need for thyroid replacement therapy. Unfortunately, because of the strict treatment regimen and the associated symptoms, nonadherence with cysteamine therapy remains a problem, particularly among adolescent and young adult patients. Certainly, by reducing the frequency of required cysteamine dosing adherence can be improved. The disclosure shows a strong statistical association between the maximum plasma concentration ($C_{\max}$) of cysteamine and AOC measurements for leukocyte cystine ($P < .001$). A higher $C_{\max}$ is achieved after delivery of cysteamine into the small intestine than when infused into the stomach or colon; this may be due to improved absorption rate from the SI, greater surface area of the SI, or less cysteamine undergoing hepatic first pass elimination when absorbed rapidly through the small intestine. When data were combined for patients with cystinosis and control subjects, there was a statistical difference between duodenal versus both gastric and colonic delivery for plasma cysteamine $C_{\max}$ and AUC levels (both $P < .05$). The lack of similar statistical significance for the cystinosis group alone may simply reflect the small number of patients studied. Changes from baseline leukocyte cystine levels were statistically significant for absolute cystine levels and for AOC when cysteamine was infused into the duodenum compared with both stomach and colon. As shown in Figure 3, the leukocyte

cystine levels remained below pre-delivery levels for up to 12 hours after a single dose of cysteamine into the small intestine. This would suggest that effective absorption of cysteamine through the SI, by causing a higher C_{max} and AUC on the cysteamine concentration-time gradient, could lead to prolonged depletion of leukocyte cystine and possibly less frequent daily dosing. Another explanation would be that by achieving a high enough plasma cysteamine concentration, more drug reaches the lysosome (where cystine accumulates). In the lysosome the cysteamine reacts with cystine forming the mixed disulfide of cysteamine and cysteine. The mixed disulfide exits the lysosome presumably via the lysine carrier. In the cytosol the mixed disulfide can be reduced by its reaction with glutathione. The cysteine released can be used for protein or glutathione synthesis. The cysteamine released from the mixed disulfide reenters the lysosome where it can react with another cystine molecule. Thus 1 molecule of cysteamine may release many molecules of cystine from the lysosome. This study showed a dramatic decrease in leukocyte cystine within an hour of cysteamine delivery. In retrospect, the finding from this study was that the leukocyte cystine levels remained at the 1-hour level for 24 hours, and even at 48 hours after delivery the levels had not returned to the pre-cysteamine level.

[0069] Cysteamine is a potent gastric acid-secretagogue that has been used in laboratory animals to induce duodenal ulceration; studies in humans and animals have shown that cysteamine-induced gastric acid hypersecretion is most likely mediated through hypergastrinemia. In previous studies performed in children with cystinosis who suffered regular upper gastrointestinal symptoms, a single oral dose of cysteamine (11-23 mg/kg) was shown to cause hypergastrinemia and a 2-to 3-fold rise in gastric acid-hypersecretion. Symptoms suffered by these individuals

included abdominal pain, heartburn, nausea, vomiting, and anorexia. Interestingly, only 2 of 6 subjects with cystinosis (who were known to suffer regular cysteamine-induced GI symptoms) had increased gastrin levels and symptoms, including nausea, retching, and discomfort after intragastric cysteamine. Gastrin levels were only available after small intestinal administration in 1 of the 2 children and the levels remained the same as baseline. Neither child had symptoms after enteric cysteamine delivery. None of the other patients with cystinosis or control subjects had an increase in gastrin levels with cysteamine infused into any site. This would suggest that cysteamine-induced hypergastrinemia may arise as a local effect on the gastric antral-predominant G-cells only in susceptible individuals. In addition, plasma gastrin levels usually peaks after intragastric delivery within 30 minutes, whereas the plasma cysteamine levels peaked later.^{8,10} In 2 previous studies, children with cystinosis were shown to have a significant rise in plasma gastrin levels after receiving intragastric cysteamine; as part of these study's entry criteria all subjects did, however, suffer with regular GI symptoms. Data from this study would suggest that cysteamine does not cause hypergastrinemia, and therefore acid-hypersecretion, in all patients with cystinosis. Thus acid suppression therapy would not be recommended in patients with cystinosis without upper GI symptoms.

[0070] The data suggest that direct administration of cysteamine into the jejunum may result in prolonged leukocyte cystine depletion. In a previous study, a child who had a gastrojejunal feeding tube for oral feeding aversion and severe UGI symptoms, responded to intrajejunal cysteamine with a 3-fold rise in serum gastrin as compared with drug administration into the stomach. The leukocyte cystine response was not measured in this child. Therefore

patients with jejunal feeding tubes will have to be further evaluated.

[0071] Figures 5 and 6 shows results from a patient that remained on the twice daily EC-cysteamine for an extended period of time. Over this period the patient's leukocyte cystine levels have been measured regularly. The dose of twice daily EC-cysteamine is titrated against the patients symptoms and cystine levels. The patient's cystine levels have been 0.4, 1.0, 0.36.

[0072] This study provides data that may be used to improve the quality of life for patients with cystinosis. The present formulation of Cystagon comprises cysteamine in a capsule that will dissolve rapidly on contact with water, most likely within the stomach.

[0073] Although a number of embodiments and features have been described above, it will be understood by those skilled in the art that modifications and variations of the described embodiments and features may be made without departing from the teachings of the disclosure or the scope of the invention as defined by the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A composition comprising:
a coated cystinosis therapeutic agent that has increased uptake in the small intestine compared to a non-coated cystinosis therapeutic agent when administered orally.
2. The composition of claim 1, wherein the coated cystinosis therapeutic agent comprises a cysteamine or cysteamine derivative.
3. The composition of claim 1, wherein the coated cystinosis therapeutic agent comprises a coating that releases the therapeutic agent when the composition reaches the small intestine or a region of the gastrointestinal tract of a subject in which the pH is greater than pH 4.5.
4. The composition of claim 1, wherein the coated cystinosis therapeutic agent comprises a coating selected from the group consisting of polymerized gelatin, shellac, methacrylic acid copolymer type C NF, cellulose butyrate phthalate, cellulose hydrogen phthalate, cellulose proprionate phthalate, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate, dioxypopyl methylcellulose succinate, carboxymethyl ethylcellulose (CMEC), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), and acrylic acid polymers and copolymers, typically formed from methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate and/or ethyl methacrylate with copolymers of acrylic and methacrylic acid esters.
5. The composition of claim 1, wherein the composition is formulated for oral administration.
6. The composition of claim 1, wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

7. The composition of claim 1, wherein the composition comprises a stabilizer.
8. A composition comprising:
an enterically coated cystamine or cystamine derivative.
9. The composition of claim 8, wherein an enteric coating of the enterically coated cystamine or cystamine derivative releases the cystamine or cystamine derivative when the composition reaches the small intestine or a region of the gastrointestinal tract of a subject in which the pH is greater than pH 4.5.
10. The composition of claim 9, wherein the enteric coating is selected from the group consisting of polymerized gelatin, shellac, methacrylic acid copolymer type C NF, cellulose butyrate phthalate, cellulose hydrogen phthalate, cellulose proprionate phthalate, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate, dioxypopyl methylcellulose succinate, carboxymethyl ethylcellulose (CMEC), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), and acrylic acid polymers and copolymers, typically formed from methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate and/or ethyl methacrylate with copolymers of acrylic and methacrylic acid esters.
11. The composition of claim 8, wherein the composition is formulated for oral administration.
12. The composition of claim 8, wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.
13. The composition of claim 8, wherein the composition comprises a stabilizer.
14. A composition comprising:
an enterically coated cysteamine or cysteamine derivative.

- 15. The composition of claim 14, wherein an enteric coating of the enterically coated cysteamine or cysteamine derivative releases the cysteamine or cysteamine derivative when the composition reaches the small intestine or a region of the gastrointestinal tract of a subject in which the pH is greater than pH 4.5.
- 16. The composition of claim 15, wherein the enteric coating is selected from the group consisting of polymerized gelatin, shellac, methacrylic acid copolymer type C NF, cellulose butyrate phthalate, cellulose hydrogen phthalate, cellulose proprionate phthalate, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate, dioxypopyl methylcellulose succinate, carboxymethyl ethylcellulose (CMEC), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), and acrylic acid polymers and copolymers, typically formed from methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate and/or ethyl methacrylate with copolymers of acrylic and methacrylic acid esters.
- 17. The composition of claim 14, wherein the composition is formulated for oral administration.
- 18. The composition of claim 14, wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.
- 19. The composition of claim 14, wherein the composition comprises a stabilizer.
- 20. A method of treating a subject with cystinosis, comprising administering to the subject a composition of claim 1 or 14.
- 21. A method of treating a subject with a neurodegenerative disease or disorder comprising administering to the subject a composition of claim 8.

22. A pharmaceutical formulation comprising a composition of claim 1, 8 or 14 in a pharmaceutically acceptable carrier.
23. A method of claim 20 or 21, further comprising treating the subject with a second therapeutic agent.
24. A method comprising:
- administering a prodrug;
 - administering a composition of claim 14 under conditions and in an amount effective to activate the prodrug.

ABSTRACT

The disclosure provides oral cysteamine and cystamine formulations useful for treating cystinosis and neurodegenerative diseases and disorders. The formulations provide controlled release compositions that improve quality of life and reduced side-effects.

REPLACEMENT
SHEET

44

1/4

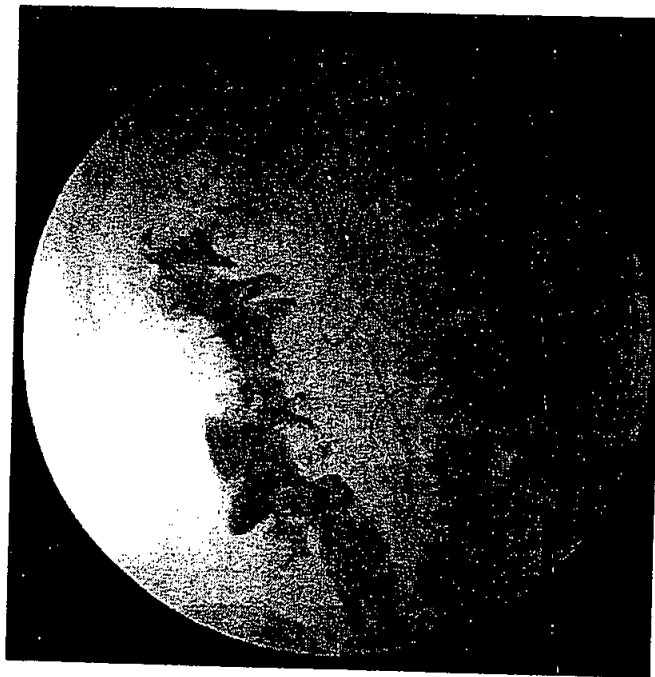
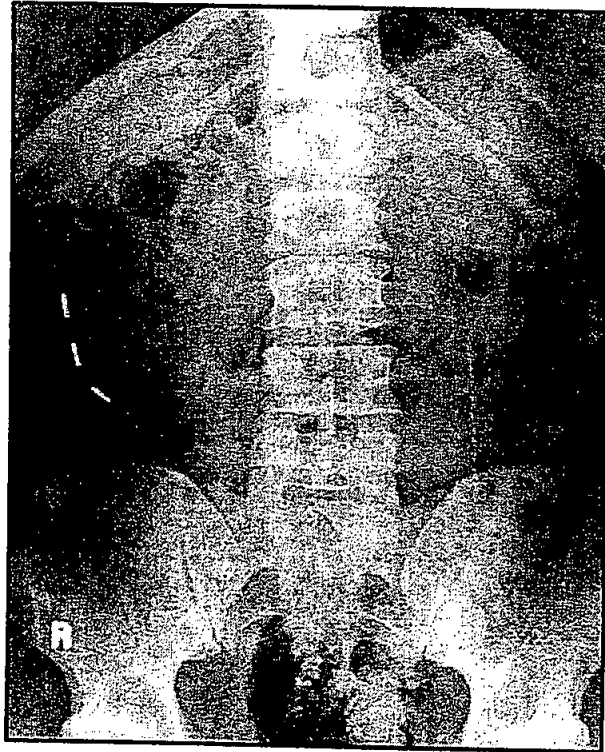


FIG. 1

1/4

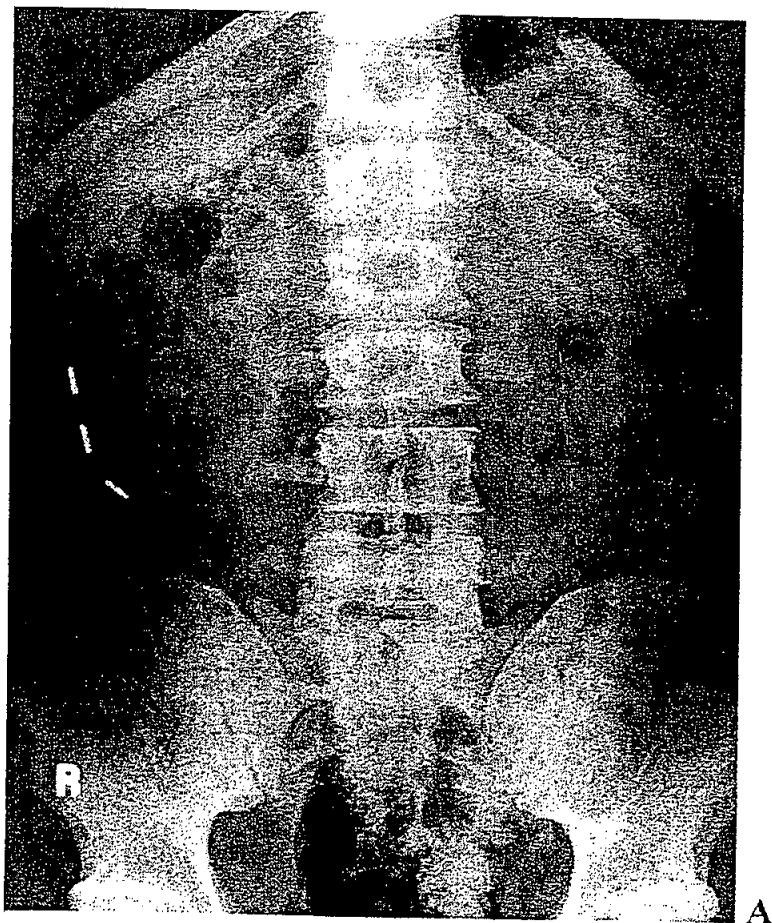


FIGURE 1

REPLACEMENT
SHEET

2/4

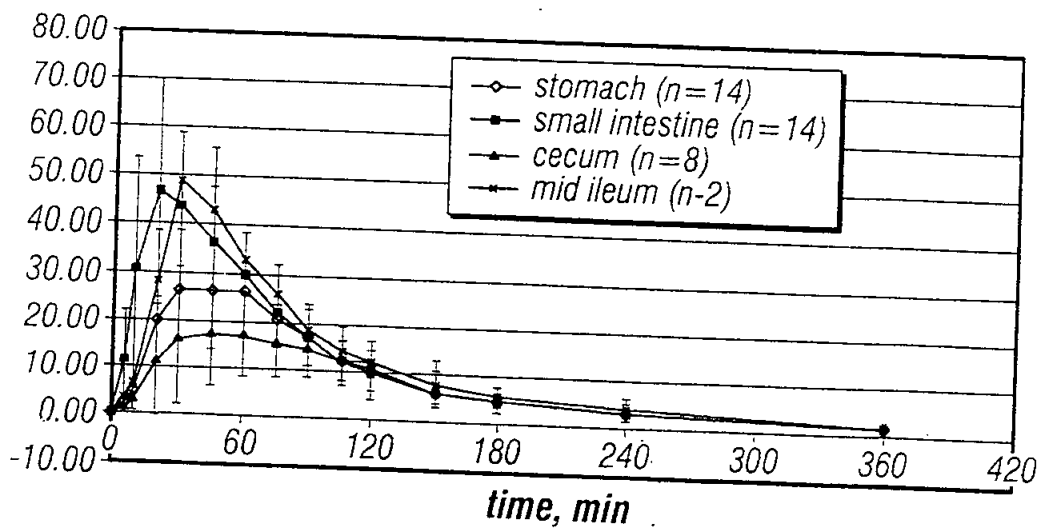


FIG. 2

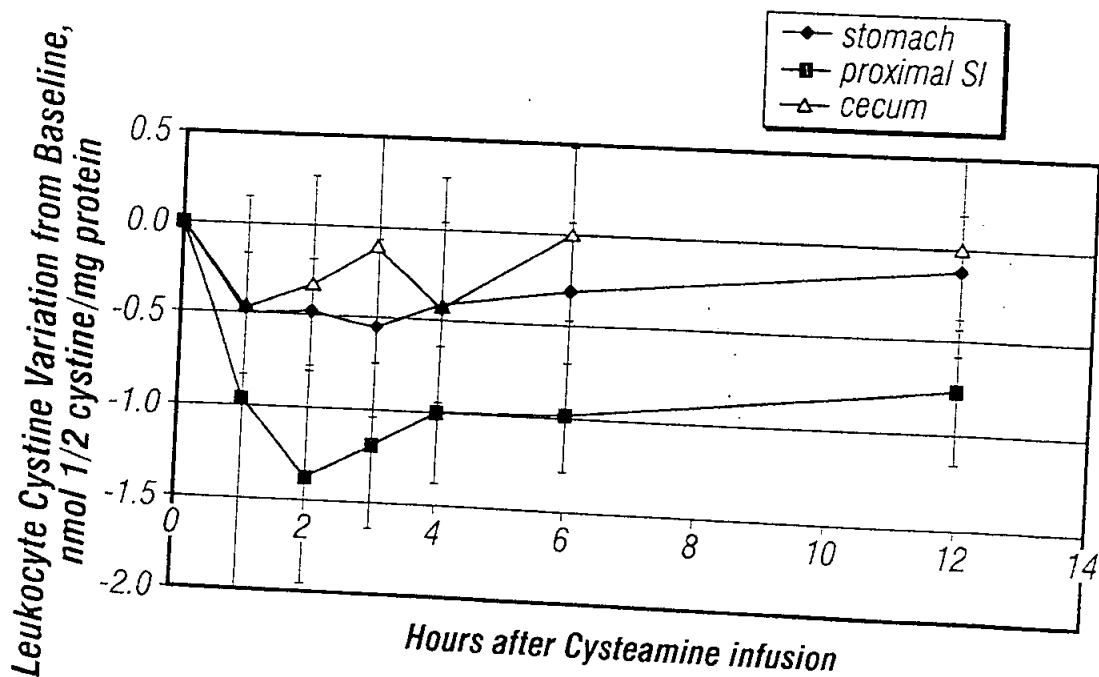


FIG. 3

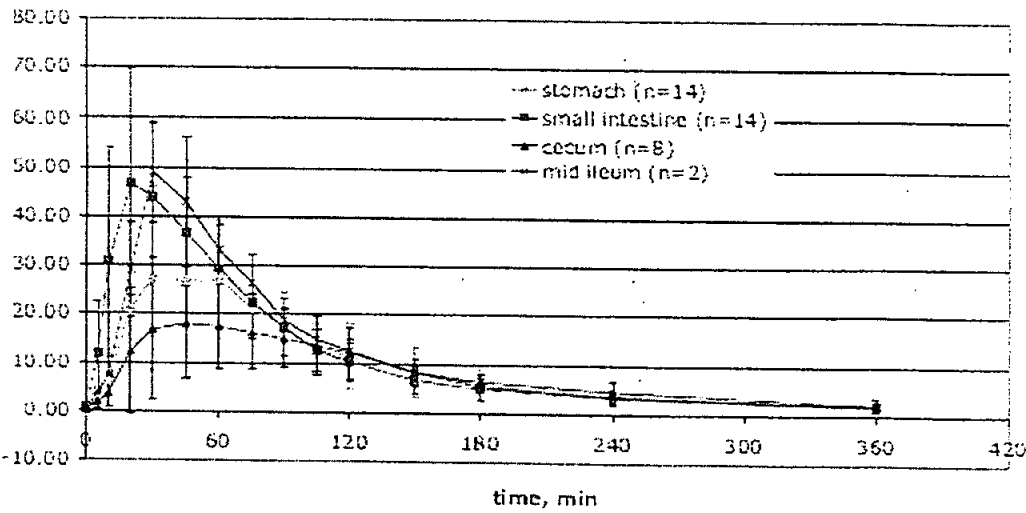


FIGURE 2

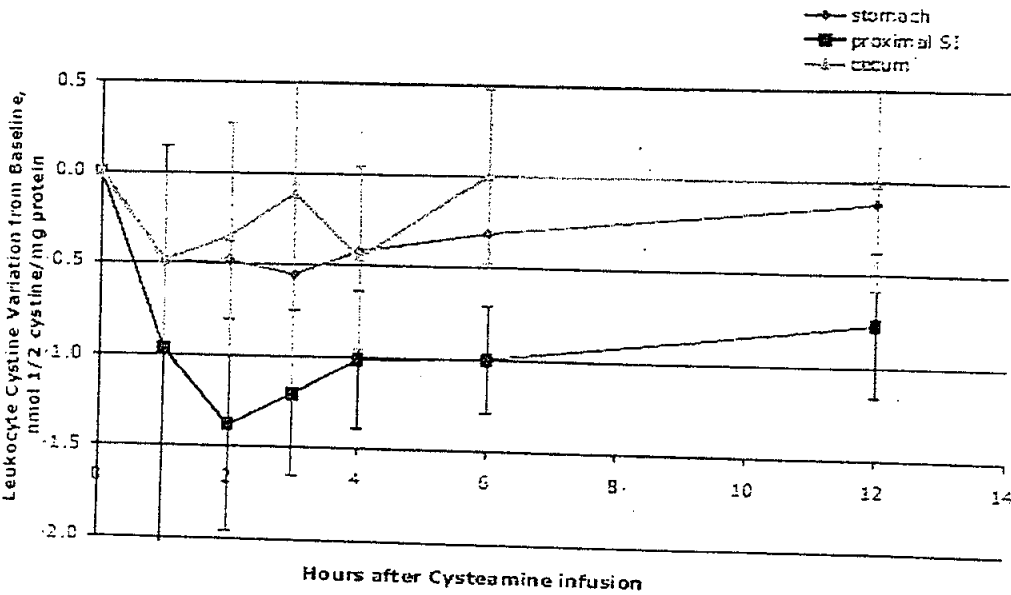


FIGURE 3

3/4

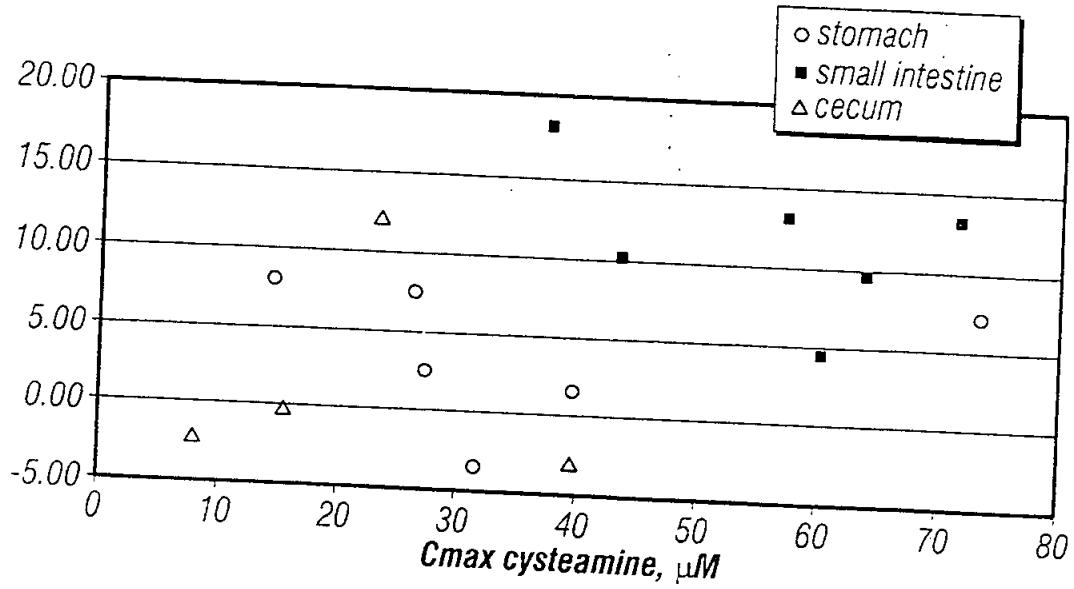


FIG. 4

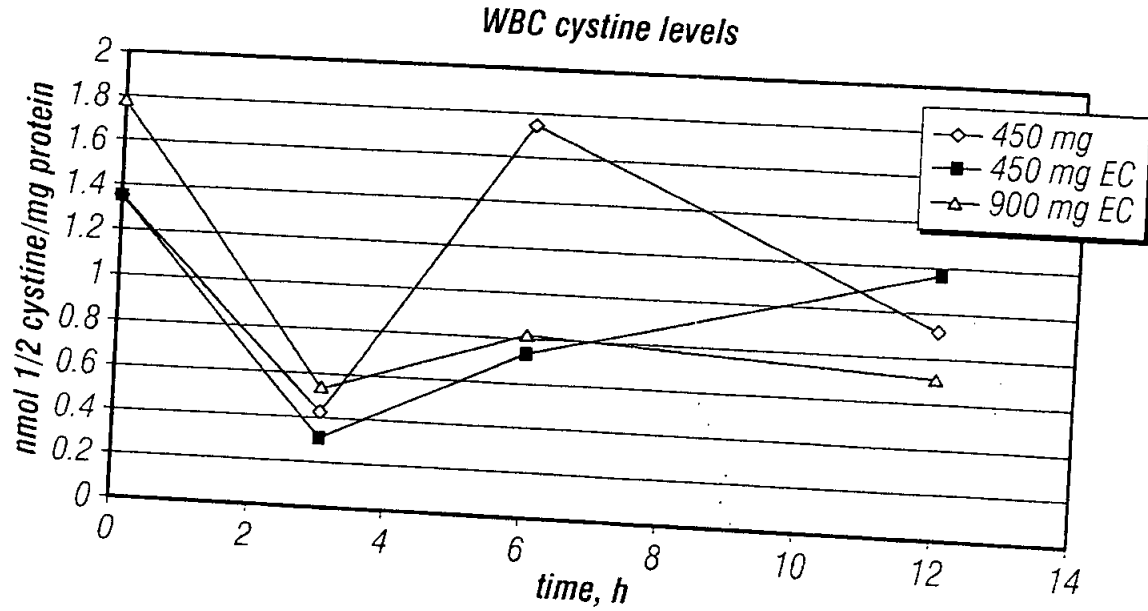


FIG. 5

3/4

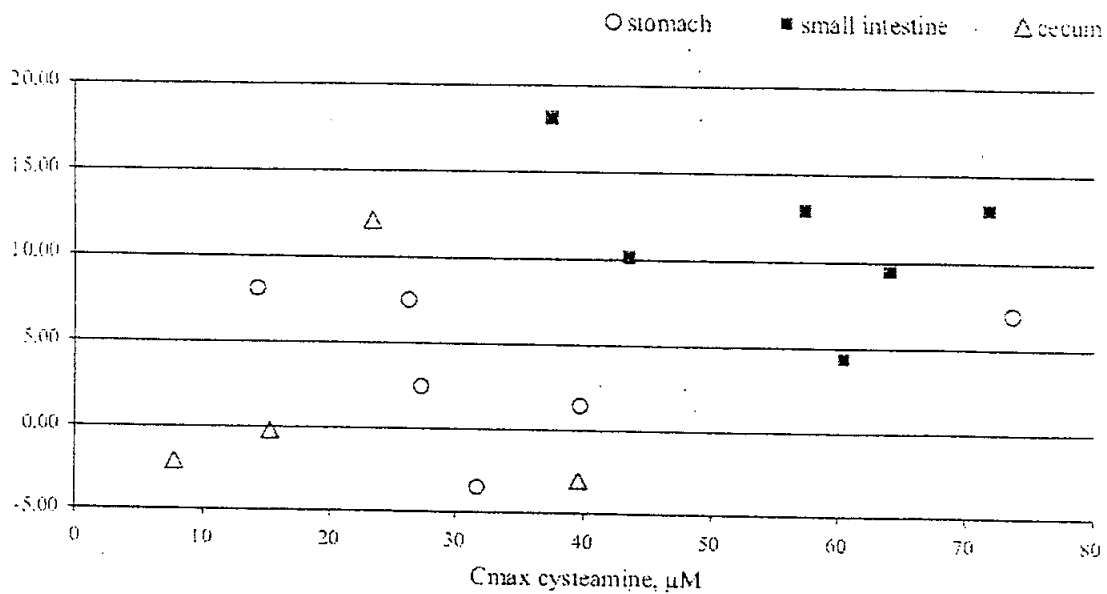


FIGURE 4

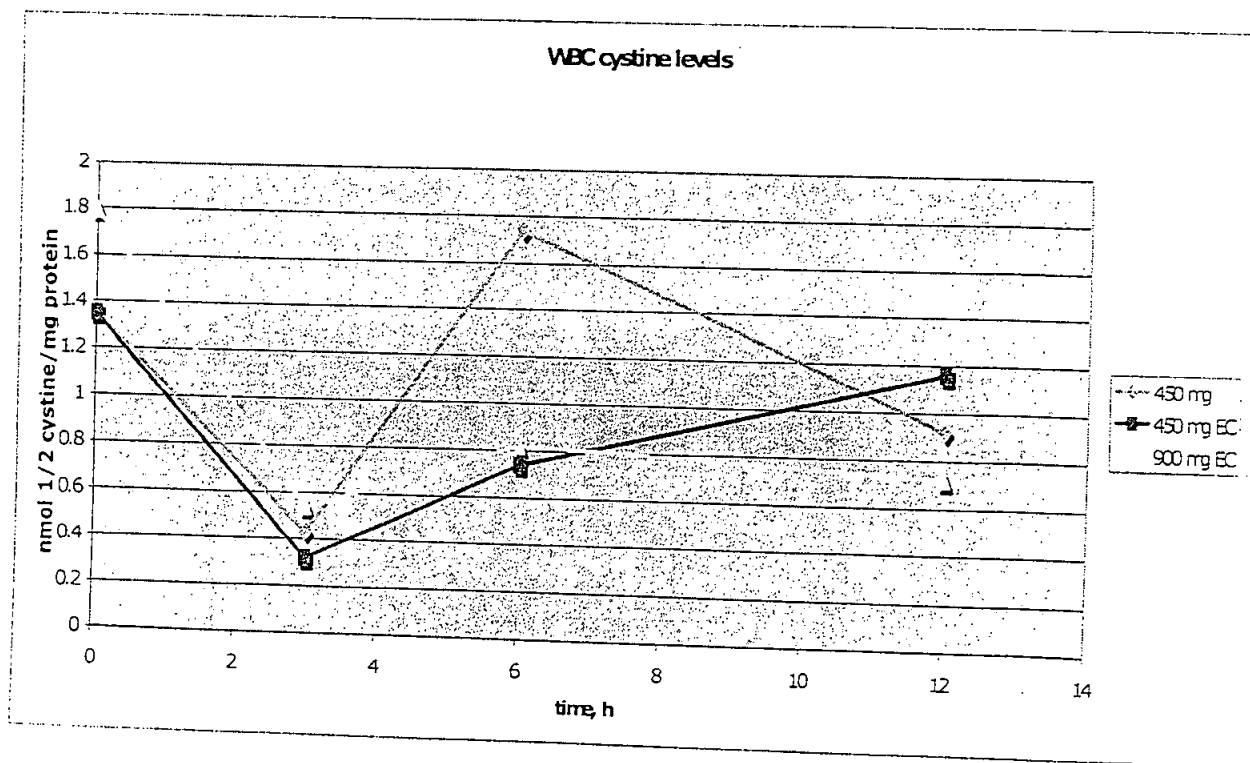


FIGURE 5

4/4

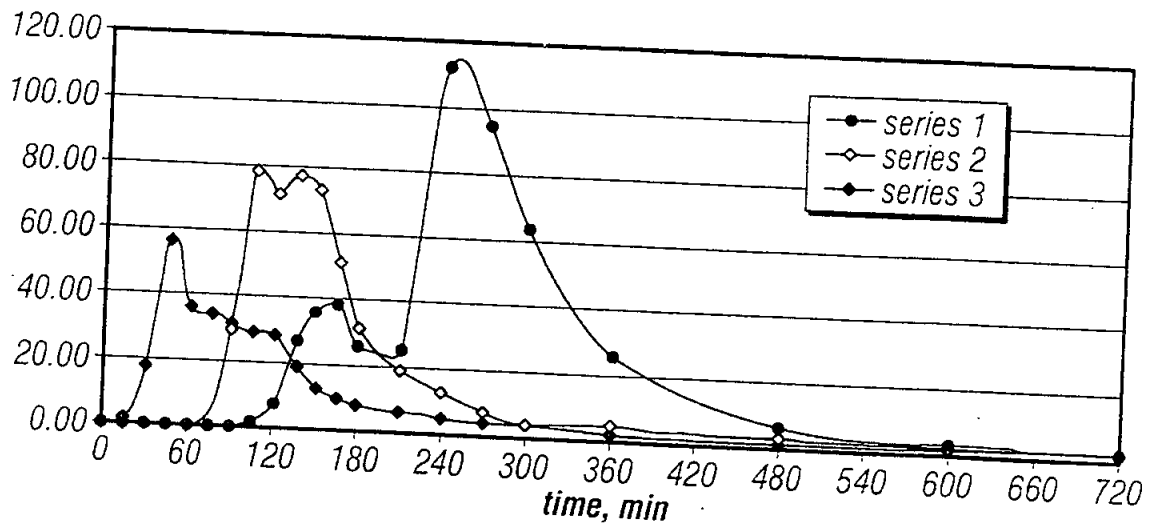


FIG. 6

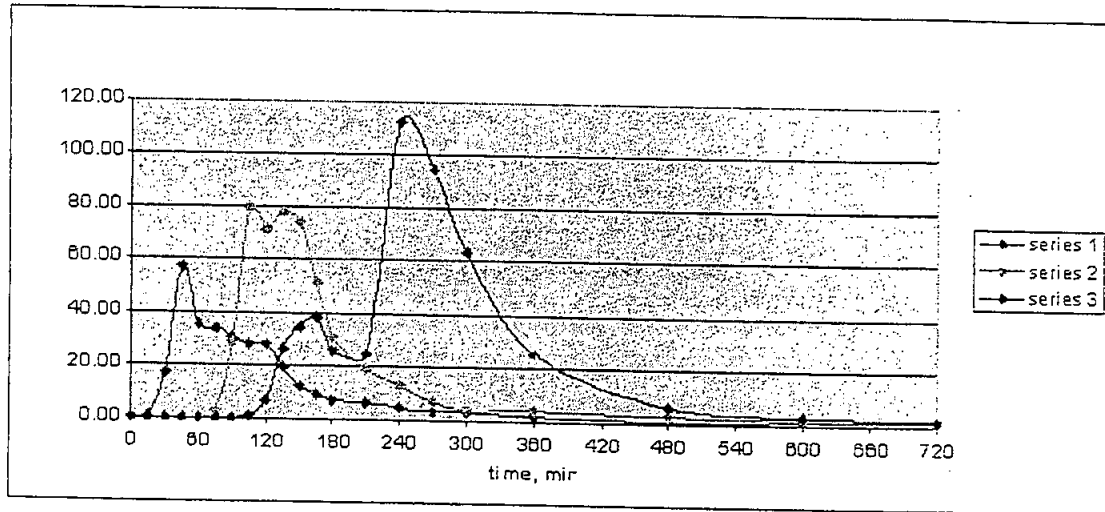


FIGURE 6

PCT

PETITORIO

El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Para uso de la Oficina receptora solamente

No. de Solicitud Internacional
Fecha de presentación internacional
Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"
Referencia de archivo del solicitante o agente (si se desea) (12 caracteres máximo) 1034123-000253

Casilla No. 1 TITULO DE LA INVENCIÓN
CISTEAMINA RECUBIERTA ENTERICAMENTE, CISTAMINA Y DERIVADOS DE ELLAS

Casilla No. II SOLICITANTE

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA 1111Franklin Street, 5 th Floor Oakland, California 94607-5200 United States Of America	☐ Esta persona es también inventor
	No. de teléfono
	No. de facsímil
	No. de teleimpresora
	No. de registro del Solicitante, con la Oficina,

Estado (esto es, país) de nacionalidad: US	Estado (esto es, país) de residencia: US
---	---

Esta persona es solicitante para los propósitos de	☐ todos los países designados	☒ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☐ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario
--	--	---	--	---

Casilla No. III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia) DOHIL, Ranjan 12784 Toyon Mesa Court San Diego, California 92130 United States Of America	Esta persona es:
	☐ solicitante solamente
	☒ solicitante e inventor
	☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)
No. de registro del Solicitante, con la Oficina,	

Estado (esto es, país) de nacionalidad: US	Estado (esto es, país) de residencia: US
---	---

Esta persona es Solicitante para Los propósitos de	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☒ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario
--	--	--	---	---

☒ Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación.

Casilla No. IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

La persona identificada posteriormente es/ha sido citada para actuar en nombre del(los) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como:	☒ agente	☐ representante común
(Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país.) BAKER, Jr. Joseph R. Buchanan Ingersoll & Rooney, LLP 12230 El Camino Real, Suite 300 San Diego, California 92130 United States Of America	No. de teléfono 858 509-7300	
	No. de facsímil 858 509-7353	
	No. de teleimpresora	
	No. de registro de Agente, con la Oficina, 40.900	

☐ Dirección de correspondencia: marque este recuadro cuando ningún agente o representante común es/haya sido citado y el espacio anterior se usa en su lugar para indicar una dirección especial a la cual se debe enviar la correspondencia.

Hoja No. 2

Continuación del recuadro No. III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)

ninguno de los subcuadros siguientes se utiliza, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

SCHNEIDER, Jerry
2758 Bordeaux Avenue
La Jolla, California 92037
United States Of America

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

☒ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

No. de registro del Solicitante, con la Oficina,

Estado (esto es, país) de nacionalidad:
US

Estado (esto es, país) de residencia:
US

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los países
designados

☐ todos los países
designados excepto
los Estados Unidos de
América

☒ los Estados Unidos de
América solamente

☐ los países indicados en el cuadro
complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

☐ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

No. de registro del Solicitante, con la Oficina,

Estado (esto es, país) de nacionalidad:

Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los países
designados

☐ todos los países
designados excepto
los Estados Unidos de
América

☐ los Estados Unidos de
América solamente

☐ los países indicados en el cuadro
complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

☐ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

No. de registro del Solicitante, con la Oficina,

Estado (esto es, país) de nacionalidad:

Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los países
designados

☐ todos los países
designados excepto
los Estados Unidos de
América

☐ los Estados Unidos de
América solamente

☐ los países indicados en el cuadro
complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

☐ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

No. de registro del Solicitante, con la Oficina,

Estado (esto es, país) de nacionalidad:

Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es
solicitante para
propósitos de

☐ todos los países
designados

☐ todos los países
designados excepto
los Estados Unidos de
América

☐ los Estados Unidos de
América solamente

☐ los países indicados en el cuadro
complementario

Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación.

Casilla No. V DESIGNACIONES

El depósito del petitorio presente, de acuerdo a la regla 4.9(a), designación de todos los Estados contratantes unidos por el PCT a la fecha del depósito internacional, de patentes regionales y nacionales

No obstante,

☐ DE Alemania no está designado por ningún título de protección nacional

☐ JP **Japón no está designado por ningún título de protección nacional**

☐ KR República de Corea no está designado por ningún título de protección nacional

☐ RU Federación de Rusia no está designado por ningún título de protección nacional

La casillas señaladas antes sólo podrán utilizarse para excluir (irrevocablemente) las designaciones correspondientes, si, al tiempo de presentar la solicitud internacional contiene en la Casilla No. VI una reivindicación de prioridad a una solicitud nacional anterior presentada en el país o estado particular interesado, con el fin de evitar la cesación del efecto, de acuerdo con la ley nacional, de esta solicitud nacional anterior. Ver Notas a la Casilla No. V en cuanto a las consecuencias de esas disposiciones nacionales en esos Estados).

Casilla No. VI REIVINDICACION DE PRIORIDAD

La prioridad de la(s) siguiente(s) solicitud(es) anterior(es) se reivindica mediante la presente:

Fecha de Presentación de la solicitud anterior (<i>día/mes/año</i>)	Número de solicitud anterior	Donde la solicitud anterior es:		
		solicitud internacional: país o miembro de la WTO	solicitud regional:* oficina regional	solicitud internacional Oficina receptora
nciso (1) 27/01/2006	60/762,715	US		
nciso (2)				
nciso (3)				

1 Son indicadas las reivindicaciones de prioridad adicionales en la Casilla Suplementaria

a. Oficina Receptora es requerida para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud(es) anterior únicamente si la solicitud anterior fue presentada con la Oficina la cual para los propósitos de la presente solicitud es la Oficina receptora) identificada abajo como inciso(s):

☐ todos los incisos ☒ inciso (1) ☐ inciso (2) ☐ inciso (3) ☐ inciso (4) ☐ inciso (5) ☐ otro, ver Casilla Suplementaria

Donde la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, es indispensable indicar en la Casilla Suplementaria al menos un país que es parte de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial para la cual esa solicitud anterior fue presentada (Regla 4.10(b)(ii)).

Asilla No. VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

lección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para llevar cabo la búsqueda internacional, indique la Autoridad escogida; se puede utilizar el código de dos letras:)

SA / US

etición para usar resultados de búsqueda previa; referencia a esa búsqueda (si ha sido llevada a cabo una búsqueda previa o solicitado de la autoridad de Búsqueda Internacional):

Fecha (día/mes/año):

Número:

País (u oficina regional):

Asilla No. VIII DECLARACIONES

as siguientes declaraciones están contenidas en las casillas Nos. VIII (i) a (v) (marcar las casillas aplicables abajo e indicar en la columna derecha el número de cada tipo de declaración:

Número de
Declaraciones

1 Casilla No. VIII (i) Declaración respecto a la identidad del inventor :

3 Casillas No. VIII (ii) Declaración respecto al título del solicitante, a la fecha de presentación Internacional, para solicitar y para ser otorgado una patente :

J Casillas No. VIII (iii) Declaración respecto al título del solicitante, respecto a la fecha de Presentación internacional, para reclamar la prioridad de la primera solicitud :

1 Casilla No. VIII (iv) Declaración de inventoria (únicamente para fines de designación de los Estados Unidos de América)

Declaración de la descripción no perjudicial o excepciones que carecen de novedad:

Hoja No. 4

Casilla No. IX LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE PRESENTACIÓN

Esta solicitud internacional contiene los siguientes números de hojas:	Esta solicitud internacional está acompañada por el (los) siguiente(s) inciso(s) marcado(s) a continuación:
i) los siguientes números de hoja en forma de papel:	Número de Incisos:
petitorio : 4	1. ☒ Hoja de cálculo de derechos
Descripción	2. ☐ poder del apoderado firmado por separado
Incluyendo parte	3. ☐ copia del poder general de abogado
del listado de	4. ☒ copia de poder general de abogado; número de referencia, si lo hay
secuencias) : 29	5. ☐ declaración que explique carencia de firma
Reivindicaciones : 4	6. ☐ documentos de prioridad identificada en la casilla No. VI como el inciso(s):
Extracto : 1	7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma)
Dibujos : 4	8. ☐ indicaciones separadas concernientes a los micro-organismos depositados u otros materiales biológicos
Sub-total de Hojas : 42	9. ☐ lista de secuencias en forma electronica (indicar el tipo y número de portador)
Listado de secuencia:	(i) ☐ copia enviada para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter únicamente (y no como parte de la solicitud internacional siguiente)
tablas relacionadas	(ii) ☐ (únicamente donde se marca la casilla (b)(i) o (b)(ii) en la columna izquierda) copias adicionales incluyendo, donde sea aplicable, la copia para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter
las mismas	(iii) ☐ junto con la declaración relevante para la identidad de la copia o copias con parte del listado de secuencias mencionada en la columna izquierda
número real de hojas si esta parte es depositada bajo forma de papel, ya sea no igualmente depositada bajo forma descifrable, por ordenador; ver c) después):	10. ☐ tablas en forma electrónica relacionadas al listado de secuencias(indicar el tipo y número de portador)
número total de hojas : 42	(i) ☐ copia enviada para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter únicamente (y no como parte de la solicitud internacional siguiente)
j) ☐ únicamente en forma electrónica (Sección 801(a)(i))	(ii) ☐ (únicamente donde se marca la casilla (b)(i) o (b)(ii) en la columna izquierda) copias adicionales incluyendo, donde sea aplicable, la copia para fines de la búsqueda internacional bajo la sección 802 (b-quater)
(i) ☐ lista de secuencias	(iii) ☐ junto con la declaración relevante para la identidad de la copia o copias con parte del listado de secuencias mencionada en la columna izquierda
(ii) ☐ tablas relacionadas a las mismas	11. ☒ otro (especificar): Transmisión de documento; Return Receipt Postcard
k) también en forma electronica (Sección 801(a)(ii))	
(i) ☐ listado de secuencias	
(ii) ☐ tablas relacionada a las mismas	
l) tipo y número de portadores (diskette, D-ROM, CD-R u otros) que contiene:	
☐ listado de secuencias	
☐ tablas relacionada a las mismas (copias adicionales para ser indicadas bajo el ítem 9(ii) y/o 10(ii), en la columna derecha):	

Figura de los dibujos los cuales deben acompañar el extracto: 2	Idioma de presentación de la Solicitud internacional: Inglés
---	--

Casilla No. X FIRMA DEL SOLICITANTE, AGENTE O REPRESENTANTE LEGAL

Después de cada firma, indique el nombre de la persona que firma y la capacidad en la cual la persona firma (si tal capacidad no es obvia de lectura del petitorio).

Firma)

AKER, Jr. Joseph R. (Registro No. 40,900)

Para uso de la Oficina receptora solamente

Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada:	2. Dibujos ☐ recibidos: ☐ no recibidos:
Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada:	
Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT:	
Autoridad de Búsqueda Internacional especificada por la solicitante: ISA/	6. ☐ Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada

Para uso de la Oficina Internacional solamente

Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional:

Forma PCT/RO/101 (última hoja) (Abril 2006)

Véanse las notas a la forma de petitorio

CISTEAMINA RECUBIERTA ENTERICAMENTE, CISTAMINA Y DERIVADOS DE ELLAS

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona a métodos, composiciones y tratamientos para condiciones metabólicas y daño de radicales libres. Más específicamente, la invención se relaciona a
5 métodos y composiciones útiles para tratar Cistinosis y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, de Alzheimer y de Parkinson, como agentes de radicales libres y radioprotectores y como agentes hepto-protectores.

ANTECEDENTES

La cistinosis es una enfermedad recesiva autosomal, rara causada por la acumulación
0 intra-lisosomal del aminoácido cistina dentro de varios tejidos, incluyendo el bazo, hígado, ganglios linfáticos, riñón, medula ósea y ojos. La cistinosis nefropática esta asociada con la falla del riñón que necesita transplante de riñón. Hasta la fecha, el único tratamiento específico para la cistinosis nefropática es el agente de sulfhidrido, cisteamina. La cisteamina se ha mostrado que disminuye los niveles de cistina intracelulares, para de esta manera
5 reducir la velocidad de progresión de falla de riñón en niños.

La cisteamina, a través de un mecanismo de producción incrementada de gastrina y ácido gástrico, es ulcerogénica. Cuando se administra oralmente a niños con cistinosis, la cisteamina también se ha mostrado que causa un incremento de 3 veces en la producción de ácido gástrico y una elevación de 50% en los niveles de gastrina del suero. Como una
0 consecuencia, los sujetos que usan cisteamina sufren de síntomas gastrointestinales (GI) y son frecuentemente incapaces de tomar cisteamina regularmente o en dosis completa.

Para lograr la reducción sostenida de los niveles de cistina de leucocito, los pacientes normalmente se requieren que tomen cisteamina oral cada 6 horas, lo cual invariablemente significa que tienen que despertar del sueño. Sin embargo, cuando una sola dosis de
5 cisteamina se administró intravenosamente el nivel de cistina de leucocito permaneció suprimido por más de 24 horas, posiblemente debido a que las concentraciones de cisteamina de plasma fueron más altas y se lograron más rápidamente que cuando el fármaco se administra oralmente. La administración intravenosa regular de cisteamina no sería práctica. Por consiguiente, hay una necesidad por formulaciones y métodos de
0 suministro que den por resultado concentración en el plasma más alto, y de esta manera intracelular, así como disminución del número de dosis diarias y por lo tanto mejorar la calidad de vida para los pacientes.

BREVE DESCRIPCION

La invención proporciona una composición que comprende una cistamina recubierta
5 entéricamente o derivado de cistamina.

La invención también proporciona una composición que comprende una cisteamina recubierta entéricamente o derivado de cisteamina.

La invención además proporciona una composición que comprende un agente terapéutico de cistinosis recubierto que tiene captación incrementada en el intestino delgado
0 comparado con un agente terapéutico de cistinosis no recubierto cuando se administra oralmente. En un aspecto, el agente terapéutico de cistinosis recubierto comprende una

cisteamina o derivado de cisteamina.

La invención también proporciona un método para tratar un sujeto con cistinosis, que comprende administrar al sujeto una composición de la invención.

La invención también contempla un método para tratar un sujeto con una enfermedad o
5 desorden neurodegenerativo que comprende administrar al sujeto una composición de la invención que comprende una cistamina recubierta entéricamente o derivado de cistamina.

La invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una
composición de la invención que además incluye varios agentes farmacéuticamente
aceptables (por ejemplo, saborizantes, aglutinantes y los similares) en un portador
0 farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona un método para tratar cistinosis o una enfermedad o
desorden neurodegenerativo que comprende administrar una composición de la invención y
un segundo agente terapéutico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el tubo enterocolónico. (A) Es una película de rayos X abdominal
5 que muestra la punta pesada radiopaca del tubo que entra al colón ascendente. (B) Es una imagen infundada de contraste. El tubo ha pasado a través del intestino delgado y la punta es confirmada.

La Figura 2 muestra los niveles de cisteamina de plasma medios tomados de pacientes
0 con cistinosis y sujetos de control después del suministro de fármaco en varios sitios intestinales. Las barras de error son el error estándar de la media. En 2 sujetos de control, el punto más distal de fármaco fue la región media-iliaca.

La Figura 3 muestra el cambio medio en los niveles de cistina de leucocito, comparado
con los niveles de línea de base, durante un periodo de 12 horas después del suministro de
5 cisteamina en sitios intestinales variables. Los niveles negativos significan la reducción de cistina de leucocito incrementada comparada con la línea de base.

La Figura 4 muestra una gráfica de dispersión de C_{max} de cisteamina de plasma contra
AOC de los cambios de cistina de WBC desde la línea de base. El valor positivo significa
disminución desde la línea de base. El valor negativo significa incremento desde la línea de
0 base. El cambio de AOC desde la línea de base afectado por la C_{max} para cisteamina ($P < .001$).

La Figura 5 muestra niveles de cistina de leucocito de serie después que se dio el
fármaco como Cystagon normal y cisteamina recubierta entérica (EC) en días alternos. Estos
niveles de serie se tomaron durante la fase de paciente internado del estudio. Los niveles de
5 cistina deseados están por debajo de 1 mmol l/2cistina/mg de proteína. El fármaco recubierto entérico (amarillo) de dosis más alta dio por resultado supresión de cistina prolongada con niveles de 12 horas todavía dentro del intervalo deseado.

La Figura 6 muestra los niveles de cisteamina de la sangre después de una sola dosis
de 450 mg de Cystagon (serie 1), 450mg de EC-cisteamina (serie 2) y 900mg de EC-
10 cisteamina (serie 3). La C_{max} es más alta después del EC fármaco. Además, el tiempo a C_{max} es más largo después de EC-fármaco, sugiriendo que el fármaco es liberado de la cápsula

dentro del intestino delgado antes que en el estómago.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Como se utiliza en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "y", y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto claramente lo dicte de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un derivado" incluye una pluralidad de tales derivados y la referencia a "un sujeto" incluye la referencia a uno o más sujetos conocidos para aquellos expertos en la técnica, y así sucesivamente.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado como es comúnmente entendido para uno de habilidad ordinaria en la técnica a la cual esta descripción pertenece. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente se pueden utilizar en la práctica de los métodos y composiciones divulgadas, los métodos ejemplares, dispositivos y materiales se describen en la presente.

Las publicaciones discutidas en lo anterior y por todo el texto se proporcionan solamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en la presente se va a considerar como una admisión de que los inventores no estén autorizados a adelantar tal descripción en virtud de la descripción previa.

La cistinosis es una enfermedad metabólica caracterizada por una acumulación anormal del aminoácido cistina en varios órganos del cuerpo tal como el riñón, ojo, músculo, páncreas y cerebro. Diferentes órganos son afectados en diferentes edades.

Existen tres formas clínicas de cistinosis. Cistinosis infantil (o nefropática); cistinosis de inicio tardío; y cistinosis benigna. La última forma no produce daño al riñón. La cistinosis infantil es usualmente diagnosticada entre 6 y 18 meses de edad con síntomas de sed y urinación excesiva, dejan de crecer, raquitismo, y episodios de deshidratación. Estos descubrimientos son causados por un desorden llamado tubulopatía renal o síndrome de Fanconi. Como una consecuencia nutrientes y minerales importantes se pierden en la orina. Los niños con cistinosis también tienen cristales en sus ojos (después de un año de edad) que puede conducir a fotosensibilidad. Ellos también tienen un nivel incrementado de cistina en sus glóbulos blancos sin efecto adverso pero permitiendo que la diagnosis sea averiguada. Sin el tratamiento específico, los niños con cistinosis desarrollan falla renal de etapa final, es decir, pierden su función del riñón, usualmente entre 6 y 12 años de edad. Sin el tratamiento con cisteamina los sujetos pueden desarrollar complicaciones en otros órganos debido a la acumulación continua de cistina por todo el cuerpo. Estas complicaciones pueden incluir debilitamiento muscular, tragamiento dificultoso, diabetes, e hipotiroidismo.

Algunos síntomas incluyen la incapacidad de los riñones para concentrar orina y permitir que cantidades importantes de sodio, potasio, fósforo, bicarbonato y sustancia similares a carnitina sean excretadas en la orina. El tratamiento de los síntomas se compensa para estas pérdidas urinarias. Los sujetos necesitan beber grandes cantidades de agua, debido a que hasta 2 a 3 litros de agua se pierden en la orina cada día induciendo la sensación de estar sedientos. Además, la pérdida de electrolitos urinarios (sodio, potasio,

bicarbonato, fósforo) deben ser compensados en el sujeto. Es frecuentemente necesario adicionar un suplemento de sal en la forma de cloruro de sodio. Los niños también pierden bicarbonato y potasio en la orina, que puede ser compensado al dar bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

5 Los tratamientos específicos de cistinosis se dirigen en reducir la acumulación de cistina dentro de las células. La cistinosis es actualmente tratada con cisteamina (Cystagon™). La cisteamina también mejora el crecimiento de los niños con cistinosis. La cisteamina es solamente activa en un período muy corto de tiempo que no excede 5-6 horas, requiriendo de esta manera la administración de cápsulas Cystagon™ 4 veces al día, es
0 decir aproximadamente cada 6 horas. Este tratamiento también es solo efectivo si se continua día después del día, indefinidamente con el fin de controlar la enfermedad. Aproximadamente 1000 niños requieren tratamiento de larga vida para prolongar sus vidas y prevenir el deterioro de la función del riñón. Sin embargo, como se mencionó en lo anterior, la administración de cisteamina da por resultado secreciones gástricas incrementadas y es
5 ulcerogénica. Además, las rutas y sincronización de administración proporcionan dificultad para los sujetos en necesidad de tal terapia. Recientemente, un fármaco similar llamado cistamina (la forma de disulfuro de cisteamina) se ha estudiado para desórdenes neurodegenerativos incluyendo enfermedades de Huntington y de Parkinson. La cistamina tiene efectos secundarios similares y dificultades de dosificación a aquella de la cisteamina.

0 La cisteamina es un potente secretágeno de ácido gástrico que se ha utilizado en animales de laboratorio para inducir ulceración duodenal; los estudios en humanos y animales han mostrado que la hipersecreción de ácido gástrico inducida por cisteamina es más probablemente mediada a través de hipergastrinemia. En estudios previos realizados en niños con cistinosis quienes sufrieron de síntomas gastrointestinales superiores regulares,
5 una sola dosis oral de cisteamina (11-23 mg/kg) se mostró que causa hipergastrinemia y una elevación 2 a 3 veces en la hipersecreción de ácido gástrico. Los síntomas sufridos por estos individuos incluyeron dolor abdominal, acidez, náusea, vómito y anorexia. La descripción demuestra que la hipergastrinemia inducida por cisteamina surge, en parte, como un efecto local sobre las células G antral-predominantes gástricas en individuos susceptibles. Los
0 datos también sugieren que es también un efecto sistémico de la liberación de gastrina por cisteamina. Dependiendo de la ruta de administración, los niveles de gastrina del plasma usualmente alcanzan un máximo después del suministro intragástrico dentro de 30 minutos, mientras que los niveles de cisteamina del plasma alcanzan un pico después.

Los sujetos con cistinosis se requieren que ingieran cisteamina (Cystagon) oral cada 6
5 horas, día y noche. Cuando se toma regularmente, la cisteamina puede reducir la cistina intracelular por hasta 90% (como es medido en los glóbulos blancos circulantes), y esto se ha mostrado que reduce la proporción de progresión a la falla/transplante de riñón y también evita la necesidad para la terapia de reemplazo de riñón. Desafortunadamente, debido al regimiento de tratamiento estricto y los síntomas asociados, la no adherencia con la terapia
0 de cisteamina permanece como un problema, particularmente entre adolescentes y pacientes adultos jóvenes. Al reducir la frecuencia de dosificación de cisteamina requerida,

se puede mejorar la adherencia a un régimen terapéutico. La descripción demuestra que el suministro de cisteamina al intestino delgado reduce la aflicción gástrica y la ulceración y mejora la biodisponibilidad de la cisteamina en la circulación. El suministro de cisteamina en el intestino delgado es útil debido a la proporción de absorción mejorada desde el SI, área de superficie más grande el SI, y/o menos cisteamina que se somete a la eliminación de primer paso hepática cuando se observa a través del intestino delgado. Esta descripción muestra una disminución notable en la cistina del leucocito dentro de una hora del suministro de cisteamina.

Además, los compuestos de sulfhidrilo (SH) tales como cisteamina, cistamina, y glutatión están entre los antioxidantes intracelulares más importantes y activos. La cisteamina protege a los animales contra los síndromes de radiación de médula ósea y gastrointestinales. La exposición razonada para la importancia de los compuestos de SH es además sustentada por las observaciones en las células mitóticas. Estas son las más sensibles a la lesión por radiación en términos de la muerte reproductora celular y se observan que tienen el nivel más bajo de compuestos de SH. A la inversa, las células de fase S, que son las más resistentes a la lesión por radiación utilizando los mismos criterios, han demostrado los niveles más altos de compuestos de SH inherentes. Además, cuando las células mitóticas se trataron con cisteamina, ellas llegaron a ser muy resistentes a la radiación. También se ha observado que la cisteamina puede proteger directamente a las células contra mutaciones inducidas. La protección se piensa que resulta de la depuración de radicales libres, ya sea directamente o por la vía de liberación de GSH enlazada a proteína. Una enzima que libera cisteamina de la coenzima A se ha reportado en el hígado de aves y el riñón de cerdos. Recientemente, los estudios han aparecido demostrando un efecto protector de cisteamina contra los agentes hepatotóxicos, acetaminofén, bromobenceno y faloidina.

La cistamina, además de su función como un radioprotector, se ha encontrado que alivia los temblores y prolonga la vida en ratones con la mutación génica para la enfermedad de Huntington (HD). El fármaco puede trabajar al incrementar la actividad de proteínas que protegen las células nerviosas, o neuronas, de la degeneración. La cistamina aparece para inactivar una enzima llamada transglutaminasa y de esta manera da por resultado una reducción de la proteína huntingtina (Nature Medicine 8, 143-149, 2002). Además, la cistamina se encontró que incrementa los niveles de ciertas proteínas neuroprotectoras. Sin embargo, debido a los métodos actuales y la formulación de suministro de cistamina, la degradación y pobre captación requiere dosificación excesiva.

La descripción no está limitada con respecto a una sal o éster o derivado de cisteamina o de cistamina específico; las composiciones de la descripción pueden contener cualquier cisteamina o cistamina, derivado de cisteamina o cistamina, o combinación de cisteamina o cistaminas. Los agentes activos en la composición, es decir, cisteamina o cistamina, se pueden administrar en la forma de una sal, éster, amida, profármaco o análogo farmacológicamente aceptable, o como una combinación de los mismos. Las sales, ésteres, profármacos y análogos de los agentes activos se pueden preparar utilizando procedimientos

estándares conocidos para aquellos expertos en la técnica de la química orgánica sintética y descritos, por ejemplo, por J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms y Structure," 4th Ed. (New York: Wiley- Interscience, 1992). Por ejemplo, las sales de adición básicas se preparan del fármaco neutro utilizando medios convencionales, que involucran la reacción de uno o más de los grupos hidroxilo libres del agente activo con una base adecuada. Generalmente, la forma neutra de fármaco se disuelve en un solvente orgánico polar tal como metanol o etanol y la base se adiciona a lo mismo. La sal resultante ya sea que precipita o se puede llevar de la solución mediante la adición de un solvente menos polar. Las bases adecuadas para formar sales de adición básica incluyen, pero no están limitadas a, bases inorgánicas tales como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trimetilamina, o los similares. La preparación de ésteres involucra la funcionalización de grupos de hidróxilo que puede estar presentes dentro de la estructura molecular del fármaco. Los ésteres son típicamente derivados sustituidos de acilo de grupos de alcohol libre, es decir, porciones que se derivan de ácidos carboxílicos de la formula $R-COOH$ donde R es alquilo, y típicamente es alquilo inferior. Los ésteres pueden ser reconvertidos a los ácidos libres, si es deseado, al utilizar procedimientos de hidrogenólisis o hidrólisis convencionales. La preparación de amidas y profármacos se puede llevar a cabo de una manera análoga. Otros derivados y análogos de los agentes activos se pueden preparar utilizando técnicas estándares conocidas para aquellos expertos en la técnica de la química orgánica sintética, o se pueden deducir por referencia a la literatura pertinente.

La descripción proporciona métodos de suministro y composiciones que superan los problemas asociados con el suministro de cisteamina y cistamina. Los métodos de composiciones de la descripción proporcionan composiciones recubiertas entéricas que dan por resultado dosificación menos frecuente (2X/día contra 4X/día), satisfacción del paciente incrementada y menores efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, dolor, acidez, producción de ácido, vómito) y otros efectos secundarios (por ejemplo, pacientes con olor similar a huevos podridos – un problema de satisfacción particular conforme los sujetos alcanzan la pubertad). La descripción proporciona composiciones de cisteamina recubiertas entéricas (sulfhidrido/Cystagon™) y composiciones de cistamina.

La descripción proporciona métodos para el tratamiento de cistinosis, el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa tal como la Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson y el daño de radicales libres utilizando cisteamina recubierta entéricamente y cistamina, respectivamente.

La descripción proporciona una composición que comprende derivados de cisteamina y cistamina formulados entéricamente. Ejemplos de derivados de cisteamina incluyen derivados de clorhidrato, bitartrato y fosfocisteamina. La cistamina y derivados de cistamina incluyen cistamina sulfatada. Los recubrimientos entéricos prolongan la liberación hasta que la cistamina, derivado de cistamina o derivado de cisteamina/Cystagon™ alcanza el tracto intestinal, típicamente el intestino delgado. Debido a los recubrimientos entéricos, el suministro al intestino delgado se mejora para de esta manera mejorar la captación del

ingrediente activo mientras que se reducen los efectos secundarios gástricos. Esto dará por resultado una reducción en la necesidad para la administración frecuente que actualmente está asociada con la terapia con Cystagon, cistamina y la terapia con cisteamina.

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

Como se utiliza en la presente "recubrimiento entérico", es un material, un material polimérico o materiales que encierran el núcleo de medicamento (por ejemplo, cistamina, cisteamina, Cystagon). Típicamente, una cantidad sustancial o todo el material de recubrimiento entérico se disuelve antes de que el medicamento o agente terapéuticamente activo se libere de la forma de dosificación, para lograr disolución retardada del núcleo de medicamento. Un polímero sensible al pH adecuado es uno que se disolverá en los jugos intestinales a un nivel de pH más altos (pH más grande que 4.5), tal como dentro del intestino delgado y por lo tanto permite la liberación de la sustancia farmacológicamente activa en la regiones del intestino delgado y no en la porción superior del tracto GI, tal como el estómago.

El material de recubrimiento se selecciona tal que el agente terapéuticamente activo será liberado cuando la forma de dosificación alcanza el intestino delgado o una región en la cual el pH es más grande que pH 4.5. El recubrimiento puede ser un material sensible al pH, que permanece intacto en el ambiente de pH inferior del estómago, pero que se desintegra o se disuelve en el pH comúnmente encontrado en el intestino delgado del paciente. Por ejemplo, el material de recubrimiento entérico comienza a disolverse en una solución acuosa en pH entre aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. Por ejemplo, los materiales sensibles al pH no se someterán a disolución significativa hasta que la forma de dosificación se ha vaciado del estómago. El pH del intestino delgado gradualmente se incrementa de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 6.5 en bulbo duodenal a aproximadamente 7.2 en las porciones distales del intestino delgado (íleon). Con el fin de proporcionar disolución predecible correspondiente al tiempo de tránsito del intestino delgado de aproximadamente 3 horas (por ejemplo, 2-3 horas) y permitir la liberación reproducible en el mismo, el recubrimiento debe comenzar a disolverse dentro del intervalo de pH del duodeno, y continua disolviéndose en el intervalo de pH dentro del intestino delgado. Por lo tanto, la cantidad de recubrimiento de polímero entérico debe ser suficiente para disolver sustancialmente durante el tiempo de tránsito de tres horas aproximado del intestino delgado (por ejemplo, el intestino delgado próximo y medio).

Los recubrimientos entéricos se han utilizado por muchos años para detener la liberación del fármaco de formas de dosificación oralmente ingeribles. Dependiendo de la composición y/o espesor, los recubrimientos entéricos son resistentes al ácido del estómago por periodos requeridos de tiempo antes de que comiencen a desintegrarse y permitir la liberación del fármaco en el estómago inferior o parte superior de los intestinos delgados. Ejemplos de algunos recubrimientos entéricos se divulgan en la Patente Norteamericana No.

5,225,202 la cual es incorporada por referencia completamente en la presente. Como se expone en la Patente Norteamericana No. 5,225,202, algunos ejemplos de recubrimientos previamente empleados son cera de abejas y monoestearato de glicerilo; cera de abejas, laca y celulosa; y alcohol cetílico, mástique y laca, así como laca y ácido esteárico (Patente Norteamericana No. 2,809,918); acetato de polivinilo y etil celulosa (Patente Norteamericana No. 3,835,221); y copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit L30D) (F. W. Goodhart y colaboradores, Pharm. Tech., pp. 64-71, Abril 1984); copolímeros de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico (Eudragits), o un copolímero neutro de ésteres de ácido de polimetacrílico que contiene estearatos metálicos (Mehta y colaboradores, Patentes Norteamericanas Nos. 4,728,512 y 4,794,001). Tales recubrimientos comprenden mezclas de grasas y ácidos grasos, laca y derivados de laca y los ftalatos de ácido de celulosa, por ejemplo, aquellos que tienen un contenido de carboxilo libre. Ver, Remington en la pagina 1590, y Zeitova y colaboradores. (Patente Norteamericana No. 4,432,966), para descripciones de composiciones de recubrimiento entérico adecuadas. Por consiguiente, la adsorción incrementada en el intestino delgado debido a recubrimientos entéricos de cistamina, derivados de cisteamina (incluyendo Cystagon) pueden dar por resultado mejoras en la cistinosis así como enfermedades neurodegenerativas que incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Huntington.

Generalmente, el recubrimiento entérico comprende un material polimérico que previene la liberación de cisteamina o cistamina en el ambiente de bajo pH del estómago pero que se ioniza en un pH ligeramente más alto, típicamente un pH de 4 o 5, y de esta manera se disuelve lo suficiente en los intestinos delgados para liberar gradualmente el agente activo en el mismo. Por lo consiguiente, entre los materiales de recubrimientos entéricos más efectivos están los poliácidos que tienen un pK_a en el intervalo de aproximadamente 3 a 5. Materiales de recubrimiento entéricos adecuados incluyen, pero no están limitados a, gelatina polimerizada, laca, copolímero de ácido metacrílico de tipo C NF, ftalato de butirato de celulosa, hidrogeno ftalato de celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de dioxipropil metilcelulosa, carboximetil etilcelulosa (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, típicamente formados de acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS). Por ejemplo, el recubrimiento entéricamente puede comprender Eudragit L30D, trietilcitrate, e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Cystagon® (u otro derivado de cisteamina), en donde el recubrimiento comprende de 10 a 13% del producto final.

Por "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se proponen materiales que son adecuados para administración oral y no biológicamente, o de otra manera, indeseables, es decir, que pueden ser administrados a un sujeto junto con un ingrediente activo sin causar ninguno de los efectos biológicos indeseables o que

interactúan de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de una composición farmacéutica en la cual está contenido.

De manera similar, una sal, éster u otro derivado "farmacéuticamente aceptable" de un agente activo comprende, por ejemplo, sales, ésteres u otros derivados que no son biológicamente o de otra manera indeseables.

"Agentes estabilizantes" se refieren a compuestos que disminuyen la proporción en la cual la sustancia farmacéutica se degrada, particularmente una formulación farmacéutica oral bajo condiciones ambientales de almacenamiento.

Por los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" de una formulación entérica de cisteamina o cistamina se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del agente para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Como será puntualizado enseguida, la cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad, peso y condición general del sujeto, la severidad de la condición que es tratada y los similares. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por uno de habilidad ordinaria en la técnica utilizando solamente la experimentación de rutina.

En un aspecto de la descripción se proporciona una composición farmacéutica estabilizada para la administración de una cisteamina o cistamina, en donde la cisteamina o cistamina es entéricamente recubierta.

La cisteamina o cistamina está presente en la composición en una cantidad terapéuticamente efectiva; típicamente, la composición esta en una forma de dosificación unitaria. La cantidad de cisteamina o cistamina administrada, por supuesto dependerá de la edad, peso y condición general del sujeto, la severidad de la condición que es tratada y el criterio del medico que prescribe. Las cantidades terapéuticas adecuadas serán conocidas para aquellos expertos en la técnica y/o son descritas en los textos de referencia pertinentes y en la literatura. En un aspecto, la dosis se administra dos veces por día en aproximadamente 0.5-1.0 g/m² (por ejemplo, 0.7-0.8 g/m²) de área de superficie del cuerpo. Las dosis no recubiertas entéricamente actuales son de aproximadamente 1.35 g/m² del área de superficie del cuerpo y se administran 4-5 veces por día.

La cisteamina o cistamina recubierta entéricamente puede comprender varios excipientes, como es bien conocido en la técnica farmacéutica, con la condición de que tales excipientes no exhiban un efecto desestabilizante sobre cualquiera de los componentes en la composición. Así, los excipientes tales como aglutinantes, agentes de formación de volumen, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, rellenos, portadores y los similares se pueden combinar con la cisteamina o cistamina. Para composiciones sólidas, los diluyentes son típicamente necesarios para incrementar el volumen de una tableta de modo que se proporcione un tamaño práctico para compresión. Los diluyentes adecuados incluyen fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de tableta, y de esta manera aseguran que una tableta permanezca intacta después de la compresión. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no están

limitados a, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado) gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, alginato de sodio de acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa, y los similares), y Veegum. Los lubricantes se utilizan para facilitar la

5 manufactura de tabletas; ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico, y están típicamente presentes en no más de aproximadamente 1 por ciento en peso con relación al peso de tableta. Los

desintegrantes se utilizan para facilitar la desintegración o "rompimiento" de la tableta

0 después de la administración, y son generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Si es deseado, la composición farmacéutica a ser administrada también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsificantes, agente reguladores del pH y los similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de

5 trietanolamina, oleato de trietanolamina, y los similares. Si es deseado, se pueden adicionar agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes también. Otros componentes opcionales para la incorporación en una formulación oral en la presente incluyen, pero no están limitados a, conservadores, agentes de suspensión, agentes de espesamiento y los similares. Los rellenos incluye, por ejemplo, materiales insolubles tales como dióxido de

0 silicio, óxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, celulosa microcristalina y los similares, así como materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio, sorbitol, y los similares.

Una composición farmacéutica también puede comprender un agente estabilizante tal como hidroxipropil metilcelulosa o polivinilpirrolidona, como es divulgado en la Patente

5 Norteamericana No. 4,301,146. Otro agentes estabilizantes incluyen pero no están limitados a, polímeros celulósicos tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica; y polímeros de vinilo y copolímeros tales como acetato de polivinilo, ftalato de

0 polivinilacetato, copolímero de acetato de vino ácido crotonico y copolímeros de etilenoacetato de vinilo. El agente estabilizante está presente en una cantidad defectiva para proporcionar el efecto estabilizante deseado, generalmente, esto significa que la relación de cisteamina o cistamina al agente estabilizante es por lo menos aproximadamente 1:500 p/p, más comúnmente aproximadamente 1:99 p/p.

5 Las tabletas se manufacturan al primero recubrir entéricamente la cisteamina o cistamina. Un método para formar tabletas en la presente es mediante la compresión directa de los polvos que contienen la cisteamina o cistamina, recubierta entéricamente, opcionalmente en combinación con diluyentes, aglutinantes, lubricantes desintegrantes, colorantes, estabilizantes o los similares. Como una alternativa a la compresión directa las

0 tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando procesos de granulación húmeda o granulación seca. Las tabletas también se pueden moldear antes que comprimir, iniciando

con un material húmedo que contienen un lubricante soluble en agua.

En una modalidad alternativa, la cisteamina o cistamina recubierta entéricamente se granulan y la granulación se comprime en una tableta o se rellena una cápsula. Los materiales de cápsula pueden ser ya sean duros o blandos, y son típicamente sellados, tal como con bandas de gelatina o los similares. Las tabletas y cápsulas para uso oral generalmente incluirán uno o más excipientes comúnmente utilizados como es discutido en la presente.

Para la administración de la forma de dosificación, es decir, la tableta o cápsula que comprende la cisteamina o cistamina, recubierta entéricamente, un peso total en el intervalo de aproximadamente 100 mg a 1000 mg es utilizado. La forma de dosificación se administra oralmente a un paciente que sufre de una condición para la cual una cisteamina o cistamina típicamente sería indicado, incluyendo, pero no limitado a, cistinosis y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, Alzheimer y Parkinson.

Las composiciones de la descripción se pueden utilizar en combinación con otras terapias útiles para tratar cistinosis y enfermedades y desórdenes neurodegenerativos. Por ejemplo, la terapia de indometacina (Indocid® o Endol®) es un antiinflamatorio utilizado para tratar artritis reumatoide y lumbago, pero se puede utilizar para reducir la pérdida de agua y de electrolito de orina. En niños con cistinosis, la indometacina traduce el volumen de orina y por lo tanto el consumo de líquido por aproximadamente 30%, algunas veces a la mitad. En la mayoría de los casos esta asociado con una mejora del apetito. El tratamiento con indometacina es generalmente seguido por varios años.

Otras terapias pueden ser combinadas con los métodos y composiciones de la descripción par tratar enfermedades y desórdenes que son atribuidos o que resultan de la cistinosis. La pérdida de fósforo urinario, por ejemplo, que abarca raquitismo, puede ser necesaria para dar un suplemento de fósforo. La carnitina se pierde en la orina y los niveles en la sangre son bajos. La carnitina permite que la grasa sea utilizada por los músculos para proporcionar energía. La suplementación de hormonas es algunas veces necesaria. Algunas veces la glándula tiroides no producirá bastantes hormonas de tiroides. Esto se da como tiroxinas (gotas o tabletas). El tratamiento con insulina es alguna vez necesario si aparece la diabetes, cuando el páncreas no produce bastante insulina. Estos tratamientos han llegado a ser raramente necesarios en niños quienes son tratados con cisteamina, puesto que el tratamiento protege a la tiroides y el páncreas. Algunos muchachos adolescentes requieren un tratamiento de testosterona si la pubertad es tardía. La terapia de hormona de crecimiento puede ser indicada si el crecimiento no es suficiente a pesar de un buen balance de hidro electrolitos. Por consiguiente, tales terapias se pueden combinar con las composiciones de cisteamina y cistamina recubiertas entéricamente y métodos de la descripción.

La efectividad de un método o composición de la descripción se puede estimar al medir las concentraciones de cistina de leucocito. El ajuste y terapia de dosificación se puede hacer por un especialista medico dependiendo de, por ejemplo, la severidad de cistinosis y/o la concentración de cistina. Terapias adicionales que incluyen el uso de omeprazol (Prilosec®) pueden reducir estos síntomas.

Además, varios profármacos pueden ser “activados” mediante el uso de la cisteamina recubierta entéricamente. Los profármacos son farmacológicamente inertes, ellos por si mismos no trabajan en el cuerpo, pero una vez que se han absorbido, el profármaco se descompone. El procedimiento de profármaco se ha utilizado exitosamente en un número de áreas terapéuticas incluyendo antibióticos, antihistaminas y tratamientos de ulcera. La ventaja de la utilización de profármaco es que el agente activo es químicamente camuflado y ningún agente activo es liberado hasta que el fármaco ha pasado fuera del intestino y a las células del cuerpo. Por ejemplo, un número de profármacos usa enlaces de S-S. Los agentes de reducción débiles, tales como cisteamina, reducen estos enlaces y liberan el fármaco. Por consiguiente, las composiciones de la descripción son útiles en combinación con profármacos para la liberación sincronizada del fármaco. En este aspecto se puede administrar profármaco seguido por la administración de una composición de cisteamina recubierta entéricamente de la invención (en un tiempo deseado) para activar el profármaco.

Se va a entender que mientras que la invención se ha descrito en conjunción con modalidades específicas de la misma, que la descripción anterior así como los ejemplos que siguen se proponen para ilustrar y no para limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la técnica a la cual la invención pertenece.

EJEMPLOS

Sujetos. Niños con cistinosis, ≥12 años de edad, y que toman bitartrato de cisteamina regular (Cystagon; Mylan, Morgantown, WV) se reclutaron para el estudio (Tabla I). Pacientes de control adultos se reclutaron localmente. Los pacientes con cistinosis tuvieron un nivel de cistina de leucocito medio de menos de 2.0 nmol de semi-cistina/mg de proteína durante el pasado año. La terapia de cisteamina se discontinuó 2 días antes de la admisión, y los supresores de ácido, antibióticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes pro-cinéticos y antihistaminas se discontinuaron 2 semanas antes de la admisión. Ninguno de los pacientes se ha sometido a transplante de riñón. La química de línea de base, el estudio serológico de Helicobacter pylori, el conteo sanguíneo completo y la urinalisis se realizaron.

Tabla I. Datos de pacientes con cistinosis					
Paciente	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	Dosis de cisteamina (mg)*	Creatinina de suero (mg/dl)
1	16	Masculino	61.5	500	1.0
2	14	Masculino	39.4	406	1.2
3	13	Femenino	39.1	406	1.5
4	19	Femenino	38.1	406	1.5
5	13	Femenino	50.1	500	1.0
6	16	Masculino	58.7	500	3.1

* Dosis de base de cisteamina suministrada en sitios de suministro variantes

Suministro de bitartrato de cisteamina. Cisteamina se infundió a través de un tubo nasointestinal de caucho de silicona (Dentsleeve Pty Ltd, Australia), 3 mm en diámetro y 4.5 metros de largo. El tubo, específicamente hecho para este estudio, tubo una punta pesada de tungsteno, e inmediatamente próximo a éste estuvo un balón inflable (5-mL de capacidad). Inmediatamente próximo al balón estuvo un orificio de infusión (1 mm de diámetro) a través del cual se suministró el fármaco. Después de un ayuno durante la noche (excepto para agua), la dosis de bitartrato de cisteamina (10 mg/kg/de dosis de base, máximo de 500 mg) se disolvió en 10 mL de agua y se infundió durante a 1 a 2 minutos. En el día 1 del estudio, el tubo nasointestinal se insertó en el estómago. Por el día 3 del estudio el tubo ha pasado al intestino delgado próximo (SI) solo distante al ligamento de Treitz (confirmado fluoroscópicamente). El balón luego se infló, y la peristalsis propulso el tubo distalmente. La posición del tubo dentro del intestino ciego se confirmó fluoroscópicamente en el día 5 (día 7 en 4 pacientes debido al tránsito lento). Si el tubo ha migrado demasiado lejos, este fue retraído a la ubicación deseada.

Mediciones de gastrina de suero, cisteamina y cistina de leucocitos. Después de un ayuno durante la noche (excepto para agua) muestras de sangre se tomaron en la línea de base y en intervalos variantes después del suministro intraluminal de cisteamina. Los niveles de gastrina del suero luego se midieron en 30, 60, 90, y 120 minutos y 3 y 4 horas; los niveles de cisteamina se midieron en 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, y 150 minutos y 3, 4, 6, 8, 10, 12, y 16 horas; los niveles de cistina de leucocito se midieron en 1, 2, 3, 4, 6, y 12 horas en pacientes con cistinosis solamente. La gastrina se midió en picogramos/mL con el equipo de radioinmunoensayo-ensayo de gastrina de Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, Calif). Los niveles de cistina de leucocito se midieron en nmol de semi-cistina por mg de proteína por el Cystine Determination Lab (La Jolla, Calif).

Para medir la cisteamina de plasma, muestras de plasma de 100- µL se recolectaron en vacutainers heparinizados y se giraron en una centrifuga dentro de 1 hora, y el plasma se almacenó a -18°C. La concentración de cisteamina se midió mediante el uso de la espectroscopía de masas en tándem (API 2000 LC/MS/MS; Applied Biosystems, Foster City, Calif). Las concentraciones de cisteamina se calcularon con una curva de calibración que se preparó mediante el plasma recolectado con soluciones de cisteamina reguladas, y las muestras de control de calidad se analizaron con cada lote.

Análisis estadístico. El análisis de medidas repetidas de probabilidad máxima restringida de modelo mezclado (REML) de variación con sujetos como un efecto aleatorio se realizó sobre los niveles de cistina de leucocito absolutos, sobre los cambios de nivel de cistina de leucocito desde la línea de base, y sobre el "área sobre la curva" (AOC) para los cambios de nivel de cistina de leucocito desde la línea de base después de la administración de cisteamina para los sujetos con cistinosis. AOC es computacionalmente análoga al área bajo la curva, pero se aplica cuando los valores están predominantemente disminuyendo por debajo de los valores de la línea de base. Los valores de AOC grandes reflejan disminuciones grandes, y una AOC negativa refleja un incremento neto en el valor. Los efectos principales para el sitio de suministro, tiempo después del suministro, y la interacción

entre el sitio y el tiempo se probaron, excepto que solo el efecto del sitio se probó para AOCs. En la ausencia de interacción significativa cuando se detectó un efecto principal, la prueba de diferencia significativa honestamente de Tukey (HSD) se aplicó para identificar donde ocurrieron diferencias dentro de una proporción de error de familia de 5%. El procedimiento de HSD de Tukey controla para el nivel de significado total cuando se realizan todas las comparaciones emparejadas. Un análisis adicional se realizó con la C_{max} de cisteamina de plasma adicionada al modelo AOC.

Los análisis de medidas repetidas REML de variación con sujetos como un efecto aleatorio también se realizaron, como es descrito arriba sobre AUC y la C_{max} durante el tiempo para los niveles de cisteamina de plasma separadamente para los sujetos con cistinosis y sujetos de control y con ambos grupos de sujetos combinados. Las diferencias entre las medias para los tres sitios se probaron, más el grupo y el grupo x sitio de interacción de los efectos para los grupos combinados. Si se detectó un efecto del sitio, HSD de Tukey se aplicó para determinar que sitios difirieron entre sí.

Los análisis de medidas repetidas REML de variación también se realizaron como es descrito en lo anterior sobre niveles de gastrina. Los análisis se realizaron sobre 2 versiones de conjuntos de datos: el conjunto de datos completo y todos los datos después de omitir las observaciones recolectadas en 30 minutos (1 sujeto estuvo perdiendo una muestra de sangre tomada en 30 minutos después del suministro de cisteamina al intestino delgado). Un nivel de significado de 5% se utilizó sin ajuste para toda la prueba estadística.

Seis pacientes con cistinosis, (3 masculinos, 3 femeninos) con una edad media de 15.2 años (intervalo de 13-19 años) se reclutaron en el estudio (Tabla I). Ocho pacientes de control adultos sanos (6 masculinos, 2 femeninos) con una edad media de 23.2 años (intervalo de 19-28 años) se enrolaron. Ninguno de los niños con cistinosis se han sometido a trasplante de riñón. Todos los sujetos de control recibieron 500 mg de base de cisteamina, mientras que la dosis media para sujetos con cistinosis fue de 453 mg (intervalo de 406-500 mg). Todos los sujetos tuvieron resultados de prueba de función del hígado normales. En todos los sujetos el tubo nasoentérico pasó exitosamente del estómago al SI superior; sin embargo, no progresó nada adicionalmente en 2 sujetos con cistinosis. En 2 de los sujetos de control el tubo solamente alcanzó el íleon medio pero sin embargo, progresó al intestino ciego en 8 sujetos (4 sujetos de control, 4 con cistinosis). No hubo efectos adversos reportados con la inserción o remoción del tubo nasoentérico (Figura 1).

Síntomas. Solamente 2 pacientes (1 masculino, 1 femenino) con cistinosis reportó síntomas de GI regulares antes del estudio, y estos han respondido a la terapia de supresión de ácido. El sujeto masculino tuvo severas náuseas y vómito aproximadamente 15 minutos después de recibir la cisteamina intragástrica pero no tuvo ninguno de los síntomas cuando el fármaco se infundió en el intestino delgado próximo. La niña femenina con cistinosis tuvo náusea transiente leve después del suministro del fármaco SI solamente. Nada de otros síntomas se reportaron después de algún otro suministro de cisteamina en la niña con cistinosis. No hubo eventos adversos asociados con la colocación o remoción de tubo.

Cisteamina de plasma. Entre los sujetos con cistinosis como es medido por el análisis

de variación, la C_{max} de cisteamina de plasma media y AUCs (del gradiente de concentración-tiempo) difirió por el sitio de suministro de cisteamina (ambos $P < .03$). El sitio (†) se refiere a cualquiera de los pacientes con cistinosis o sujetos de control. Para las AUCs de cisteamina de plasma, las medias difirieron entre los sitios duodenales y tanto gástricos y cecales de suministro (HSD de Tukey global $P < .05$). Entre los sujetos de control, el AUC media no difirió entre los sitios de suministro ($P > .4$), pero C_{max} media lo hizo ($P < .05$). Para ambos grupos de cistinosis y de control los valores de C_{max} medios difirieron solamente entre el duodeno y el intestino ciego; los valores de C_{max} medios después del suministro duodenal contra gástrico o gástrico contra cecal no fueron estadísticamente diferentes (Tablas II y III).

Tabla II. Niveles de C_{max} de cisteamina de plasma media ($\mu\text{mol/L}$) y mediciones de área bajo la curva (AUC) en sujetos de cistinosis, controles y sujetos combinados de cistinosis y de control, después del suministro de cisteamina en el estómago, intestino delgado e intestino ciego

	C_{max} de cistinosis	AUC de cistinosis	C_{max} de control	AUC de control	C_{max} combinado	AUC combinado
Estómago	35.5 (20.5)	3006 (1112)	39.5 (16.4)	3613 (1384)	37.8 (17.6)	3353 (1267)
Intestino delgado	55.8 (13.0)	4299 (1056)	51.1 (20.7)	3988 (1659)	53.2 (17.4)	4047 (1376)
Intestino ciego	21.9 (13.1)	3002 (909)	23.1 (15.3)	2804 (1323)	22.5 (13.2)	2903 (1056)

Las desviaciones estándares están entre paréntesis

Tabla III. Comparaciones de C_{max} de cisteamina de plasma media ($\mu\text{mol/L}$) y mediciones de AUC para sujetos de cistinosis combinados y sujetos de control entre los sitios de suministro

	AUC	C_{max}
Valor P^*	<0.01	<0.01
Estómago vs SI	+	+
Estómago vs intestino ciego	-	-
SI vs intestino ciego	+	+

+ Diferencia significativa utilizando la prueba HSD de Tukey ($\alpha = 0.05$)

- ninguna diferencia significativa

* Prueba de ANOVA para la igualdad de tres sitios de suministro

Cuando los datos de los sujetos de control se combinaron con los datos de sujeto de cistinosis, hubo tanto un efecto del grupo ($P < .05$) y un efecto del sitio ($P < .01$) para AUCs, con una diferencia significativa entre los niveles de AUC medios para el duodeno contra tanto el estómago y el intestino ciego. Los valores de C_{max} difirieron entre los sitios ($P < .01$) pero no entre los grupos ($P > .4$). El grupo (*) se refiere al sitio de suministro intestinal. C_{max} difirió entre el duodeno contra tanto el estómago como el intestino ciego (Figura 2).

Cistina de leucocito. Hubo diferencias significantes entre los 3 sitios de suministro para niveles de cistina ($P < .04$), cambios de valores de línea de base ($P < .0001$), y AOCs para cambios desde la línea de base ($P < .02$). Una prueba HSD de Tukey, que controla para múltiples comparaciones, mostró que los niveles de cistina de leucocito medios difirieron entre los sitios del intestino ciego y el estómago, pero que el intestino ciego contra duodeno y el estómago contra duodeno produjo valores medios similares. Cuando los niveles de cistina absoluto o AOCs para cambios desde los niveles de línea de base se evaluaron, las diferencias significantes en los sitios se encontraron entre el duodeno y tanto el estómago como el intestino ciego, pero no entre el estómago y el intestino ciego (global HSD de Tukey $P < .05$) (Figura 3). C_{max} de cistamina de plasma y AUC contribuyeron un efecto estadístico sobre AOC ($P < .001$ y $P < .02$, respectivamente), aun después de controlar el sitio de suministro (Figura 4).

Gastrina de sangre. Para el conjunto de datos de gastrina completo, hubo una diferencia significativa entre los medios para los sitios de suministro diferentes ($P < 0.1$), con el intestino ciego que da por resultado una media inferior de aquella del estómago y del intestino delgado. Ambos efectos significantes del grupo * y sitio † se detectaron después de omitir las observaciones de 30 minutos después del suministro ($P < .05$ y $P < .01$, respectivamente). Las observaciones de 30 minutos se omitieron debido a una pérdida del conjunto de datos. Para estas observaciones, los niveles medios de gastrina después del suministro en el intestino ciego fueron diferentes de aquellos de tanto el duodeno como el estómago, aunque este último no difirió entre sí. El muchacho 1 (14 años) quien tuvo severos síntomas de GI después del suministro de cisteamina intragástrico, pero no entérico o cecal, tuvo una elevación en la gastrina de línea de base de 70 pg/mL a 121 pg/mL en 30 minutos después de la cisteamina gástrica. Dentro del grupo de control, más de la mitad de la línea de base y los niveles de gastrina de post-cisteamina permanecieron indetectables (<25 pg/mL), y ninguno de los sujetos de control tuvo una elevación significativa en la gastrina después del suministro de cisteamina en cualquier sitio.

Los pacientes con cistinosis se requieren que ingieran cisteamina oral (Cystagon) cada 6 horas, día y noche. Cuando se toma regularmente, la cisteamina puede reducir la cistina intracelular por hasta 90% (como es medido en los glóbulos blancos circulantes) y esto se ha mostrado que reduce la proporción de progresión a la falla/transplante de riñón y también evita la necesidad para la terapia de reemplazo de tiroides. Desafortunadamente, debido al régimen de tratamiento estricto y los síntomas asociados, la no adherencia con la terapia de cisteamina permanece como un problema, particularmente entre pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Ciertamente, al reducir la frecuencia de dosificación de cisteamina requerida se puede mejorar la adherencia. La descripción muestra una asociación estadística fuerte entre la concentración de plasma máxima (C_{max}) de cisteamina y mediciones de AOC para cistina de leucocito ($P < .001$). Una C_{max} más alta se logra después del suministro de cisteamina en el intestino delgado que cuando se infunde en el estómago o el colon; esto puede ser debido a la proporción de absorción mejorada desde el SI, área de superficie más grande del SI o menos cisteamina que se somete a la eliminación

hepática de primer paso cuando se absorbe rápidamente a través del intestino delgado. Cuando los datos se combinaron para pacientes con cistinosis y sujetos de control, hubo una diferencia estadística entre el duodeno contra tanto el suministro gástrico y colónico para C_{max} de cisteamina de plasma y niveles de AUC (ambos $P < .05$). La falta de significado estadístico similar para el grupo de cistinosis solo puede reflejar simplemente el número pequeño de pacientes estudiados. Los cambios de niveles de cistina de leucocito de línea de base fueron estadísticamente significantes para los niveles de cistina absolutos y para AOC cuando la cisteamina se inficionó en el duodeno comparado con tanto el estómago y el colon. Como se muestra en la Figura 3, los niveles de cistina de leucocito permanecieron por debajo de los niveles de pre-suministro por hasta 12 horas después de una sola dosis de cisteamina en el intestino delgado. Esto sugeriría que la absorción efectiva de cisteamina a través del SI, al causar una C_{max} más alta y AUC sobre el gradiente de concentración de cisteamina-tiempo, podría conducir a la reducción prolongada de cistina de leucocito y posiblemente la dosificación diaria menos frecuente. Otra explicación sería al lograr una concentración de cisteamina de plasma bastante alta, más fármaco alcance lisosoma (donde se acumula la cistina). En el lisosoma, la cisteamina reacciona con cistina formando disulfuro mezclado de cisteamina y cistina. El disulfuro mezclado sale del lisosoma presumiblemente por la vía del portador de lisina. En el citosol el disulfuro mezclado puede ser reducido mediante su reacción glutatona. La cistina liberada puede ser utilizada para la síntesis de proteína glutatona. La cisteamina liberada del disulfuro mezclado reentra al lisosoma donde puede reaccionar con otra molécula de cistina. Así 1 molécula de cisteamina puede liberar muchas moléculas de cistina desde el lisosoma. Este estudio mostró una disminución dramática en la cistina del leucocito dentro de una hora de suministro de cisteamina. En retrospectiva, el descubrimiento de este estudio fue que los niveles de cistina de leucocito permanecieron en el nivel de 1 hora durante 24 horas, y aún en 48 horas después del suministro los niveles no han retornado al nivel de pre-cisteamina.

La cisteamina es un potente segretágogo de ácido gástrico que se ha utilizado en animales de laboratorio para inducir la ulceración duodenal; los estudios en humanos y animales han mostrado que la hipersecreción de ácido gástrico inducida por cisteamina es más probablemente mediada a través de hipergastrinemia. En los estudios previos realizados en niños con cistinosis quienes sufrieron síntomas gastrointestinales superior regulares, una sola dosis oral de cisteamina (11-23 mg/kg) se mostró que causa hipergastrinemia y una elevación de 2 a 3 veces en la hipersecreción de ácido gástrico. Los síntomas sufridos por estos individuos incluyeron dolor abdominal, acidez, náuseas, vómito y anorexia. De manera interesante, solamente 2 de 6 sujetos con cistinosis (quienes se conocieron que sufren síntomas de GI inducido por cisteamina regulares) han incrementado los niveles de gastrina y los síntomas, incluyendo náusea, basqueamiento e incomodidad después de la cisteamina intragástrica. Los niveles de gastrina fueron solamente disponibles después de la administración al intestino delgado en 1 de los 2 niños y los niveles permanecieron los mismos como la línea de base. Ningún niño tuvo síntomas después del suministro de cisteamina entérica. Ninguno de los otros pacientes con cistinosis o sujetos de

control tuvieron incremento en los niveles de gastrina con la cisteamina infundida en cualquier sitio. Esto sugeriría que la hipergastrinemia inducida por cisteamina puede surgir como un efecto local sobre las células G antral-predominantes gástricas solamente en individuos susceptibles. Además, los niveles de gastrina de plasma usualmente alcanzan un máximo después del suministro intragástrico dentro de 30 minutos, mientras que los niveles de cisteamina de plasma alcanzaron un pico después de .8, 10. En 2 estudios previos, los niños con cistinosis se mostraron que tienen una elevación significativa a los niveles de gastrina de plasma después recibir cisteamina intragástrica; como parte de estos criterios de entrada del estudio todos los sujetos sin embargo sufrieron con síntomas de GI regulares.

Los datos de este estudio sugerirían que la cisteamina no causa hipergastrinemia, y por lo tanto hipersecreción de ácido, en todos los pacientes con cistinosis. Así la terapia de supresión de ácido no será recomendada en pacientes con cistinosis sin síntomas de GI superior.

Los datos sugieren que la administración directa de cisteamina en el yeyuno puede dar por resultado reducción de cistina de leucocito prolongada. En un estudio previo, un niño quien tuvo un tubo de alimentación gastroyeyunal para la aversión de alimentación oral y severos síntomas de UGI, respondió a la cisteamina intrayeyunal con elevación de 3 veces en la gastrina de suero como es comparado con la administración de fármaco en el estómago. La respuesta de cistina de leucocito no se midió en este niño. Por lo tanto, los pacientes con tubos de alimentación yeyunales tendrán que ser evaluados adicionalmente.

Las Figuras 5 y 6 muestran resultados de un paciente que permaneció en la EC-cisteamina diariamente dos veces durante un periodo prolongado de tiempo. Durante este periodo los niveles de cistina de leucocito del paciente se han medido regularmente. La dosis de EC-cisteamina diariamente dos veces se titula contra los síntomas de los pacientes y los niveles de cistina. Los niveles de cistina del paciente han sido 0.4, 1.0, 0.36.

Este estudio proporciona datos que pueden ser utilizados para mejorar la calidad de vida para pacientes con cistinosis. La presente formulación de Cystagon comprende cisteamina en una cápsula que se disolverá rápidamente en el contacto con agua, más probablemente dentro del estomago.

Aunque un número de modalidades y características se han descrito en lo anterior, será entendido por aquellos expertos en la técnica que las modificaciones y variaciones de las modalidades y características descritas se pueden hacer sin apartarse de las enseñanzas de la descripción o el alcance de la invención como es definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, caracterizada porque comprende:
Un agente terapéutico de cistinosis recubierto que tiene captación incrementada en el
5 intestino delgado comparado con un agente terapéutico de cistinosis no recubierto
cuando se administra oralmente.
2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente
terapéutico de cistinosis recubierto comprende una cisteamina o derivado de
cisteamina.
- 0 3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente
terapéutico de cistinosis recubierto comprende un recubrimiento que libera al agente
terapéutico cuando la composición alcanza el intestino delgado o una región del tracto
gastrointestinal de un sujeto en el cual el pH es mayor que pH 4.5.
4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente
5 terapéutico de cistinosis recubierto comprende un recubrimiento seleccionado del
grupo que consiste de gelatina polimerizada, laca, copolímero de ácido metacrílico tipo
C NF, ftalato de butirato de celulosa, hidrógeno ftalato de celulosa, ftalato de
propionato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de
celulosa (CAP), trimelitato de acetato celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil
0 metilcelulosa, acetato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de dioxipropil
metilcelulosa, carboximetil etilcelulosa (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil
metilcelulosa (HPMCAS), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, típicamente
formados de acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de
etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico.
- 5 5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la
composición se formula para administración oral.
6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la
composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la
composición comprende un estabilizador.
8. Una composición, caracterizada porque comprende:
Una cistamina recubierta entéricamente o derivado de cistamina.
9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque un
recubrimiento entérico de la cistamina recubierta entéricamente o derivado de
5 cistamina libera la cistamina o derivado de cistamina cuando la composición alcanza el
intestino delgado o una región del tracto gastrointestinal de un sujeto en el cual el pH
es mayor que pH 4.5.
10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el
recubrimiento entérico se selecciona del grupo que consiste de gelatina polimerizada,
laca, copolímero de ácido metacrílico tipo C NF, ftalato de butirato de celulosa,
hidrógeno ftalato de celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de acetato de

polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de dioxipropil metilcelulosa, carboximetil etilcelulosa (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, típicamente formados de acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque la composición se formula para administración oral.
12. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
13. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque la composición comprende un estabilizador.
14. Una composición, caracterizada porque comprende:
Una cisteamina recubierta entéricamente o derivado de cisteamina.
15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque un recubrimiento entérico de la cisteamina recubierta entéricamente o derivado de cisteamina libera la cisteamina o derivado de cisteamina cuando la composición alcanza el intestino delgado o una región del tracto gastrointestinal de un sujeto en el cual el pH es mayor que pH 4.5.
16. La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque el recubrimiento entérico se selecciona del grupo que consiste de gelatina polimerizada, laca, copolímero de ácido metacrílico tipo C NF, ftalato de butirato de celulosa, hidrógeno ftalato de celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de dioxipropil metilcelulosa, carboximetil etilcelulosa (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, típicamente formados de acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico.
17. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la composición se formula para administración oral.
18. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
19. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la composición comprende un estabilizador.
20. Un método para tratar un sujeto con cistinosis, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una composición de la reivindicación 1 o 14.
21. Un método para tratar un sujeto con una enfermedad o desorden neurodegenerativo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una composición de la

reivindicación 8.

22. Una formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende una composición de la reivindicación 1, 8 o 14 en un portador farmacéuticamente aceptable.
23. Un método de conformidad con la reivindicación 20 o 21, caracterizado porque además comprende tratar al sujeto con un segundo agente terapéutico.
24. Un método, caracterizado porque comprende:
Administrar un profármaco;
Administrar una composición de la reivindicación 14 bajo condiciones y en una cantidad efectiva para activar el profármaco.

RESUMEN DE LA INVENCION

La descripción proporciona formulaciones orales de cisteamina y cistamina útiles para tratar cistinosis y enfermedades y desórdenes neurodegenerativos. Las formulaciones proporcionan composiciones de liberación controlada que mejoran la calidad de vida y reducen los efectos secundarios.

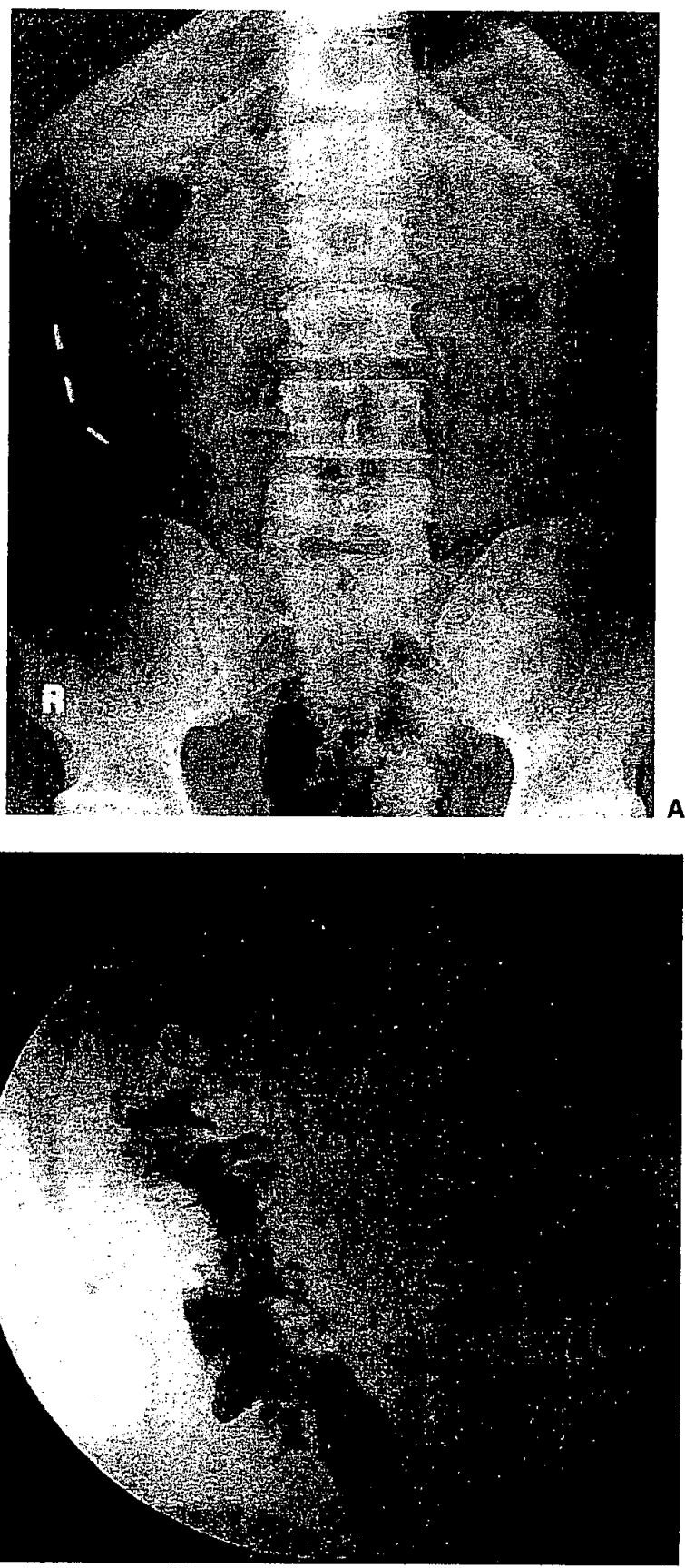


FIGURA 1

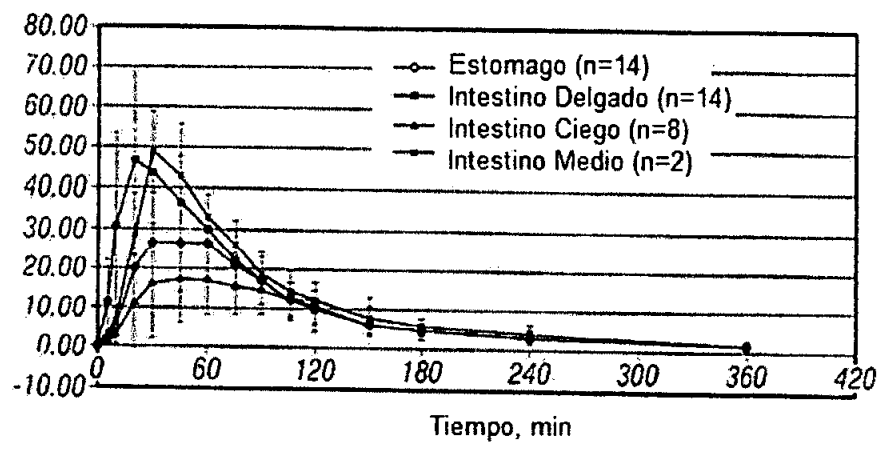


FIGURA 2

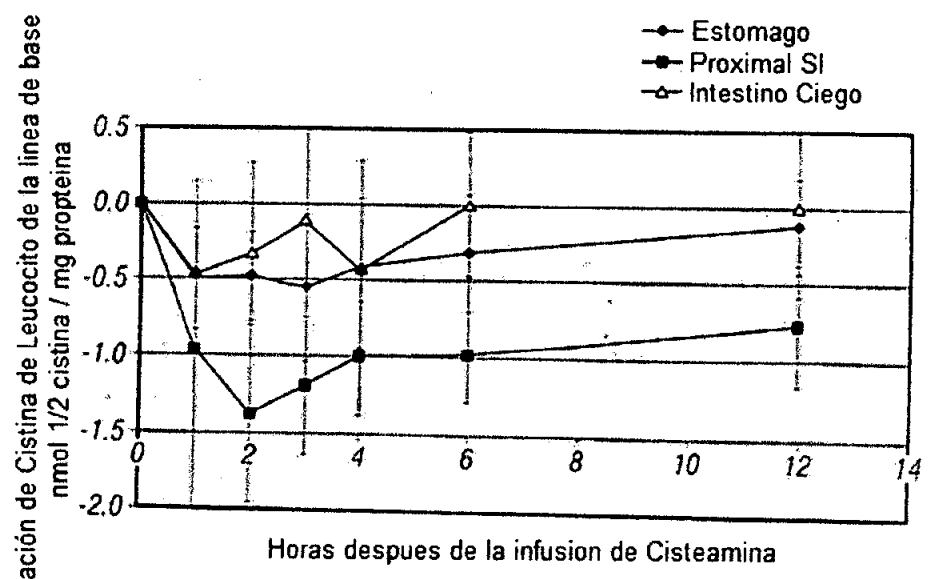


FIGURA 3

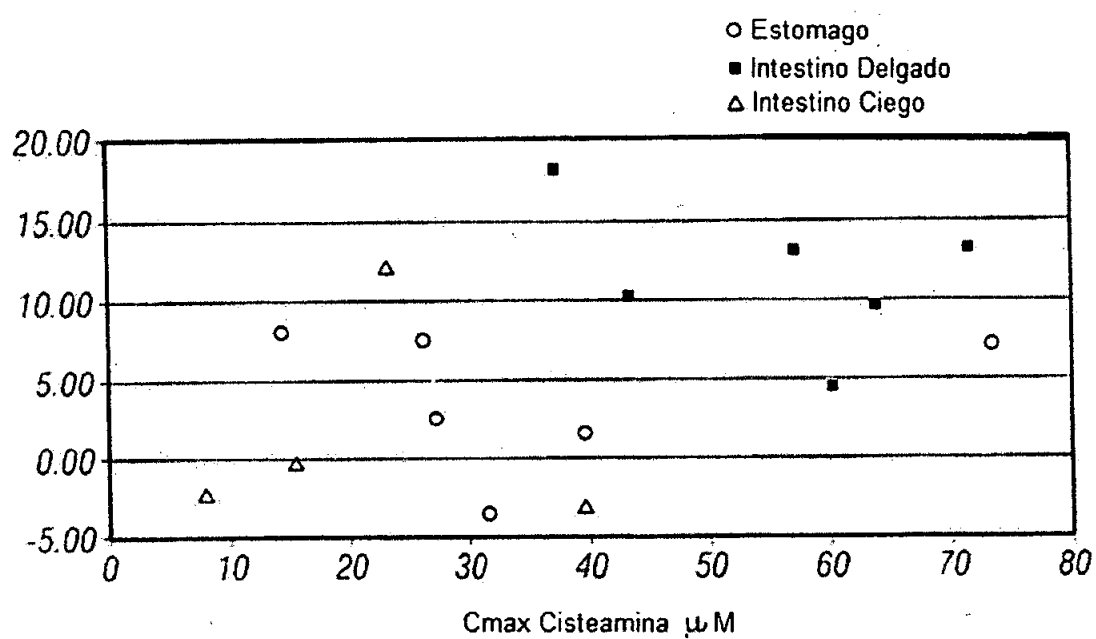


FIGURA 4

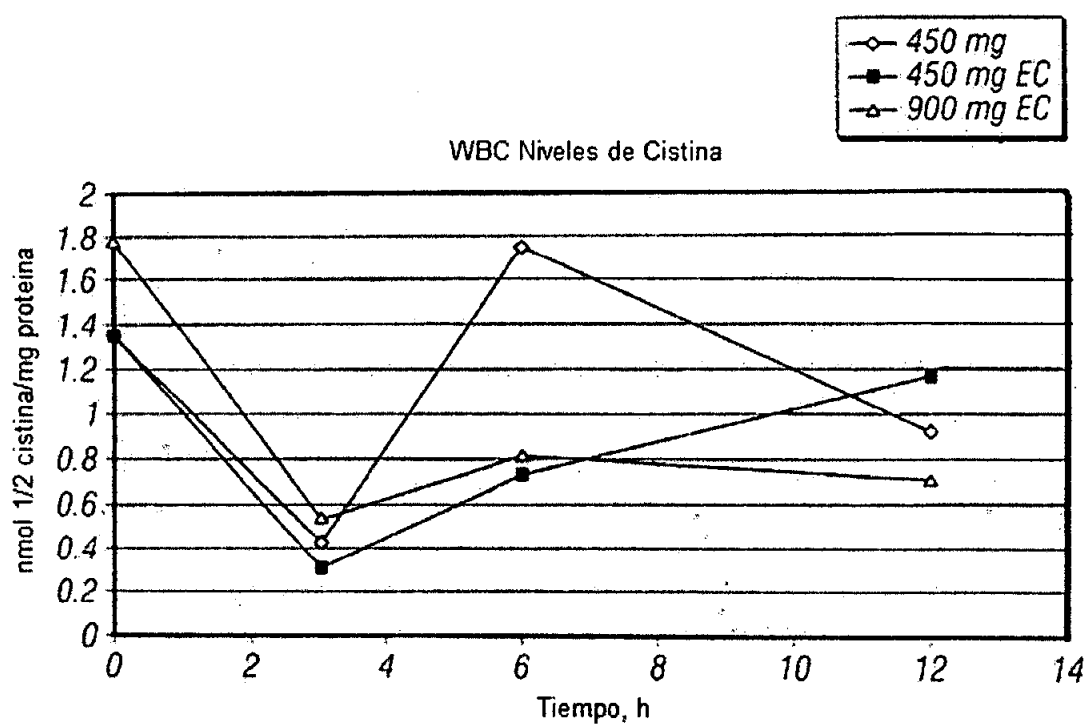


FIGURA 5

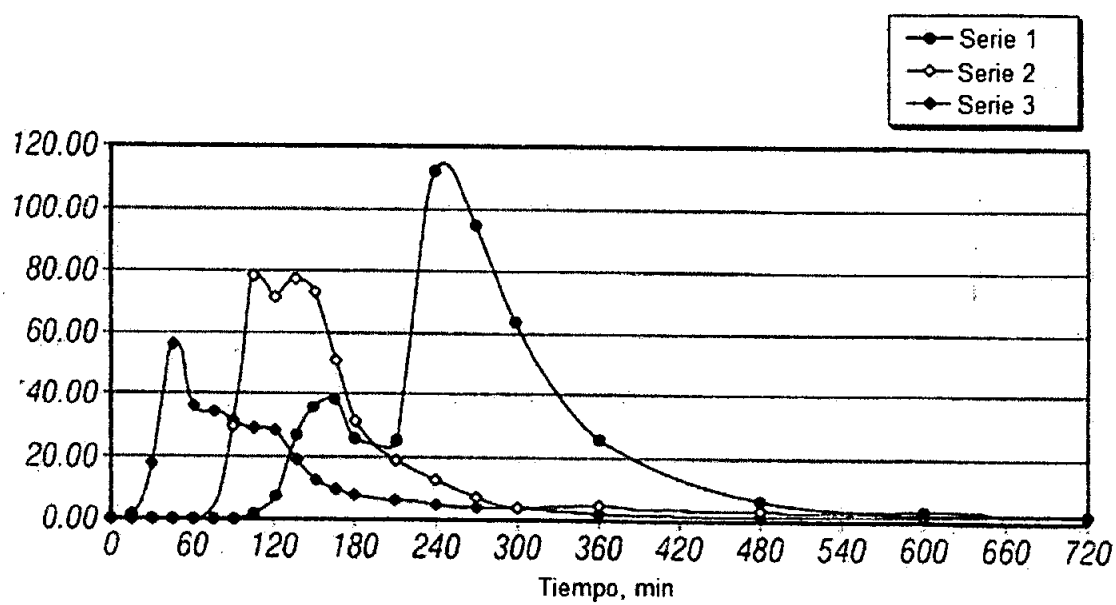


FIGURA 6

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 1034123-000253	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 07/02325	International filing date (day/month/year) 26 January 2007 (26.01.2007)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27 January 2006 (27.01.2006)
Applicant The Regents of the University of California		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/02325

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 23
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/US20.../002325 03.10.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/02325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(8)- A61K 9/28, A61K 38/00 (2007.01)
 USPC - 424/474, 514/2

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC(8)- A61K 9/28, A61K 38/00 (2007.01)
 USPC - 424/474, 514/2

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 USPC- 424/474, 514/2 (text search, see keywords below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 PubWest (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Google Scholar, WIPO, PubMed

Search terms: cystinosis, cysteamine, cystamine, enterically coated

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,331,316 B1 (ULLAH et al) 18 December 2001 (18.12.2001), col 1, ln 21-27; col 3, ln 60-67; col 4, ln 1-5; col 6, ln 51-60, abstract	1-22, 24
Y	KLETA et al. Pharmacological Treatment of Nephropathic Cystinosis with Cysteamine. Expert Opinion on Pharmacotherapy. Nov. 2004, Vol. 5, No. 11, pp 2255-2262, abstract	1-22, 24
Y	US 5,668,117 A (SHAPIRO) 16 Sep 1997 (16.09.1997), col 36, ln 43.	21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 26 Jul 2007 (26.07.2007)

Date of mailing of the international search report

03 OCT 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Referencia archivo del solicitante o agente 1034123-000253	PARA ACCION POSTERIOR Ver Formato PCT/ISA/220 y también, cuando sea el caso, ítem 5 más abajo	
Solicitud Internacional No. PCT/US07/02325	Fecha de archivo Internacional (día/mes/año) 26 de Enero de 2007 (26/01/2007)	Fecha de Prioridad (más temprana) (día/mes/año) 27 de Enero de 2006 (27/01/2006)
Solicitante: THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA		
Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Se está transmitiendo una copia a la Agencia Internacional. Este informe de búsqueda internacional consta de un total de <u>3</u> hojas. ☐ También está acompañada de una copia de cada documento de arte anterior citado en este informe.		
1. Base del informe a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se realizó con base en: ☒ La solicitud internacional en el idioma en que se presentó ☐ Una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada para los fines de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)) b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido redactado teniendo en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por y notificado a esta autoridad bajo la regla 91 (regla 43.6 bis(a)). c. ☐ Con respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o aminoácido, revelada en la solicitud internacional, ver casilla No. I 2. ☒ Algunas reivindicaciones se encontraron no susceptibles de búsqueda, (Ver casilla No. II) 3. ☐ Se carece de la unidad de invención (Ver casilla No. III) 4. Con respecto al título, ☒ El texto es aprobado como se presentó por el solicitante ☐ El texto ha sido establecido por esta Autoridad para que diga lo siguiente: 5. Con respecto al Extracto ☒ El texto es aprobado como se presentó por el solicitante ☐ El texto ha sido establecido, de acuerdo con la Regla 38.2 (b), por la Autoridad como aparece en la casilla No. IV. El solicitante podrá, dentro de un mes dentro de la fecha de envío de este informe de búsqueda internacional, enviar comentarios a la Autoridad. 6. Con respecto a los planos o dibujos, a. La figura de los planos para ser publicados con el Extracto es la Figura No. ☐ Como lo sugiere el solicitante ☐ Como se selecciona por esta Autoridad, porque el solicitante no sugiere una figura ☐ Como se selecciona por esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención b. ☒ Ninguna de las figuras debe publicarse con el extracto.		

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud internacional
PCT/US 07/02325

Casilla II. Observaciones donde ciertas reivindicaciones no fueron localizables (Continuación del punto 2 de la primera hoja).

Este reporte de búsqueda internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
Debido a que se relacionan con el tema que no requiere que sea buscado por esta Autoridad, específicamente:
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
Debido a que se relacionan con las partes de la solicitud internacional que no cumple con los requerimientos preestablecidos a un grado tal que o se puede llevar a cabo la búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☒ Reivindicaciones Nos.: 23
Debido que son reivindicaciones dependientes y no asignan con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III. Observaciones donde la unidad de la invención es deficiente (Continuación del punto 2 de la primera hoja).

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☐ Puesto que todas las cuotas de búsqueda, adicionales requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda cubre todas las reivindicaciones buscables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones buscables podrían ser buscadas sin esfuerzo que justifique una cuota adicional, esta Autoridad no solicitó el pago de cualquier cuota adicional.
3. ☐ Puesto que únicamente algunas cuotas de búsqueda, adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron las cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ Ninguna de las cuota de búsqueda, adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante. En consecuencia, este reporte de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada primero en las reivindicaciones, se cubre por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario de protesta ☐ Las cuotas de búsqueda, adicionales se acompañan por la protesta del solicitante.
- ☐ Las cuotas de búsqueda, adicionales se acompañan por la protesta del solicitante pero el solicitante de la protesta no las cancelo dentro del término especificado en la invitación.
- ☐ Ninguna protesta acompaña al pago de las cuotas de búsqueda, adicionales

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud internacional
PCT/US 07/02325

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA DEL ASUNTO

IPC(8) – A61K 9/28, A61K 38/00 (2007.01)

USPC - 424/474, 514/2

De acuerdo con la Clasificación de Patente Internacional (IPC), o tanto con la clasificación nacional como IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima investigada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

IPC(8) – A61K 9/28, A61K 38/00 (2007.01)

USPC - 424/474, 514/2

Documentación buscada diferente de la documentación mínima hasta el grado en que estos documentos se incluyan en los campos buscados.

USPC - 424/474, 514/2 (texto buscado, ver palabras claves debajo)

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados)

PubWest (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Geoogle Scholar, WIPO, PubMed

Búsqueda de términos: cistinosis, cisteamina, cistamina, entéricamente recubierta

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, cuando sea apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
Y	US 6.331, 316 B1 (ULLAH et al) 18 de Diciembre de 2001 (18.12.2001), col 1, ln 21-27; col 3, ln 60-67; col 4, ln 1-5; col 6, ln 51-60, extracto.	1-22, 24
Y	KLETA et al, Pharmacological Treatment of Nephropathic Cystinosis with Cysteamina, Expert Opinion on Pharmacotherapy. Noviembre 2004, Vol. 5, No. 11, pp 2255-2262, extracto.	1-22,24
Y	US5,668.117 A (SHAPIRO) 16 de Septiembre de 1997 (16.09.1997), col 36, ln 43.	21

☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del cuadro C ☐

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica que no se considera de una pertinencia particular.

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional

"L" documento que puede provocar dudas sobre las reivindicaciones de prioridad, o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita, o por otra razón especial (como se especifica).

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición, u otros medios.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero se cita para emprender el principio o la teoría subyacente a la invención.

"X" documento de una pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar novedosa, o no se puede considerar que involucra un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

"Y" documento de una pertinencia particular; no se puede considerar que la invención reivindicada involucra un paso inventivo cuando el documento se combina con uno u otros más de esos documentos, siendo esta combinación obvia para una persona experta en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patente.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional:
26 de Julio de 2007 (26.07.2007)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional:
03 de Octubre de 2007

Nombre y dirección de correos de la ISA/US
Mail Stop PCT, Atención: ISA/US, Comisionado de patentes
P.O. Box 1450, Alejandria, Virginia 22313-1450
Fax No. 571-273-3201

Funcionario autorizado.

Lee W. Young

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 1034123-0002	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2007/002325	International filing date (day/month/year) 26 January 2007 (26.01.2007)	Priority date (day/month/year) 27 January 2006 (27.01.2006)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|---|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis.2).

Date of issuance of this report
29 July 2008 (29.07.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Beate Giffo-Schmitt

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt03.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

237

To: Joseph R. Baker Jr.
Buchanan Ingersoll & Rooney, LLP
12230 El Camino Real, Suite 300
San Diego, California 92130

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

03 OCT 2007

Applicant's or agent's file reference

1034123-000253

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 07/02325

International filing date (day/month/year)

26 January 2007 (26.01.2007)

Priority date (day/month/year)

27 January 2006 (27.01.2006)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A61K 9/28, A61K 38/00 (2007.01)

USPC - 424/474, 514/2

Applicant

The Regents of the University of California

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

26 July 2007 (26.07.2007)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 07/02325

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
- a. type of material
- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing
- b. format of material
- ☐ on paper
- ☐ in electronic form
- c. time of filing/furnishing
- ☐ contained in the international application as filed
- ☐ filed together with the international application in electronic form
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 07/02325

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 23

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 23 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claim 23 is an improper multiple dependent claim under the third sentence of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 23

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US 07/02325

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-22, 24	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-22, 24	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22, 24	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-20, 22 and 24 lack inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 6,331,316 B1 to Ullah et al. (hereinafter 'Ullah') in light of the article entitled "Pharmacological Treatment of Nephropathic Cystinosis with Cysteamine" by Kleta et al. (hereinafter 'Kleta').

As per claim 1, Kleta teaches the use of an oral cystinosis therapeutic agent (abstract). Ullah teaches coated therapeutic agents that have increased uptake in the small intestine compared to a non-coated therapeutic agent when administered orally (col 1, ln 21-27). It would be obvious to one skilled in the arts to combine the teachings of Kleta and Ullah to achieve the present invention, as oral therapy with cysteamine in cystinosis treatment is well established and enterically coating the tablets for delayed uptake in the small intestine would be helpful in time-delayed dosage therapy.

As per claim 2, Kleta teaches the use of an oral cystinosis treatment agent comprising cysteamine (abstract). Kleta does not specifically characterize this oral agent as "coated" (abstract).

As per claim 3, Ullah specifically discloses an enteric coating wherein when the pharmaceutical composition reaches the small intestine or a region of the gastrointestinal tract of a subject in which the pH is greater than pH 4.5 (col 4, ln 1-5).

As per claim 4, Ullah discloses the possible use of several different coating agents for the chosen therapeutic pharmaceutical composition, including hydroxypropyl methylcellulose phthalate (col 6, ln 51-60).

As per claim 5, Ullah specifically discloses methods wherein the composition is formulated for oral administration in the form of tablets (abstract).

As per claim 6, Ullah teaches wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier, which may be termed a binder or a filler. Ullah specifically discloses a form of cellulose (col 3, ln 60-67).

As per claim 7, Ullah does not specifically mention wherein the composition comprises a stabilizer, which is a compound added to an oral tablet formulation that stabilizes the compound to slow its degradation over time, thereby increasing its shelf life. The use of such an additive would be obvious to one skilled in the medical arts depending on the exact formulation of the pharmaceutical preparation, and its degradative properties.

As per claim 8, Kleta teaches the use of an oral cystinosis therapeutic agent (abstract). Ullah teaches coated therapeutic agents that have increased uptake in the small intestine compared to a non-coated therapeutic agent when administered orally (col 1, ln 21-27). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the teachings of Kleta and Ullah to achieve the present invention, as oral therapy with cysteamine in cystinosis treatment is well established and enterically coating the tablets for delayed uptake in the small intestine would be helpful in time-delayed dosage therapy.

As per claim 9, Ullah specifically discloses an enteric coating wherein when the pharmaceutical composition reaches the small intestine or a region of the gastrointestinal tract of a subject in which the pH is greater than pH 4.5 (col 4, ln 1-5).

As per claim 10, Ullah discloses the possible use of several different coating agents for the chosen therapeutic pharmaceutical composition, including hydroxypropyl methylcellulose phthalate (col 6, ln 51-60).

As per claim 11, Ullah specifically discloses methods wherein the composition is formulated for oral administration in the form of tablets (abstract).

As per claim 12, Ullah teaches wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier, which may be termed a binder or a filler. Ullah specifically discloses a form of cellulose (col 3, ln 60-67).

-----continued-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 07/02325

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Box V.

As per claim 13, Ullah does not specifically mention wherein the composition comprises a stabilizer, which is a compound added to an oral tablet formulation that stabilizes the compound to slow its degradation over time, thereby increasing its shelf life. The use of such an additive would have been obvious to one skilled in the medical arts depending on the exact formulation of the pharmaceutical preparation, and its degradative properties.

As per claim 14, Kleta teaches the use of an oral cystinosis therapeutic agent (abstract). Ullah teaches coated therapeutic agents that have increased uptake in the small intestine compared to a non-coated therapeutic agent when administered orally (col 1, ln 21-27). It would have been obvious to one skilled in the arts to combine the teachings of Kleta and Ullah to achieve the present invention, as oral therapy with cysteamine in cystinosis treatment is well established and enterically coating the tablets for delayed uptake in the small intestine would be helpful in time-delayed dosage therapy.

As per claim 15, Ullah specifically discloses an enteric coating wherein when the pharmaceutical composition reaches the small intestine or a region of the gastrointestinal tract of a subject in which the pH is greater than pH 4.5 (col 4, ln 1-5).

As per claim 16, Ullah discloses the possible use of several different coating agents for the chosen therapeutic pharmaceutical composition, including hydroxypropyl methylcellulose phthalate (col 6, ln 51-60).

As per claim 17, Ullah specifically discloses methods wherein the composition is formulated for oral administration in the form of tablets (abstract).

As per claim 18, Ullah teaches wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier, which may be termed a binder or a filler. Ullah specifically discloses a form of cellulose (col 3, ln 60-67).

As per claim 19, Ullah does not specifically mention wherein the composition comprises a stabilizer, which is a compound added to an oral tablet formulation that stabilizes the compound to slow its degradation over time, thereby increasing its shelf life. The use of such an additive would be obvious to one skilled in the medical arts depending on the exact formulation of the pharmaceutical preparation, and its degradative properties.

As per claim 20, Kleta teaches the use of an oral cystinosis therapeutic agent (abstract). Ullah teaches coated therapeutic agents that have increased uptake in the small intestine compared to a non-coated therapeutic agent when administered orally (col 1, ln 21-27). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the teachings of Kleta and Ullah to achieve the present invention and method of therapy, as oral treatment with cysteamine in cystinosis therapy is well established and enterically coating the tablets for delayed uptake in the small intestine would be helpful in time-delayed dosage therapy.

As per claim 22, Ullah teaches wherein the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier, which may be termed a binder or a filler. Ullah specifically discloses a form of cellulose (col 3, ln 60-67).

As per claim 24, Kleta teaches the use of an oral cystinosis therapeutic agent (abstract). Ullah teaches coated therapeutic agents that have increased uptake in the small intestine compared to a non-coated therapeutic agent when administered orally (col 1, ln 21-27). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the teachings of Kleta and Ullah to achieve the present invention, as oral therapy with cysteamine in cystinosis treatment is well established and enterically coating the tablets for delayed uptake in the small intestine would be helpful in time-delayed dosage therapy. The coated therapeutic agent could also be the prodrug of the contemplated pharmaceutical, which would then break down to the active reagent in the small intestine.

Claim 21 lacks inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Kleta in light of Ullah and further in view of US 5,668,117 A (Shapiro). Kleta in light of Ullah teaches the composition of claim 8 as described above. Shapiro further discloses treating a neurodegenerative disease with cysteamine (col 36, ln 43). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the teachings of Kleta, Ullah and Shapiro to obtain the present invention as all the references are directed to pharmaceutical compositions.

Claims 1- 22 and 24 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
P C T
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE LA PATENTABILIDAD
(capítulo I del Tratado de cooperación en materia de patentes)

(PCT Regla 44 bis)

Referencia de registro del Solicitante o del Agente 1034123-0002	PARA ACCION FUTURA Ver ítem 4 más adelante	
Solicitud Internacional No. PCT/US2007/002325	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 26 enero 2007 (26.01.2007)	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 27 enero 2006 (27.01.2006)
Clasificación de Patente Internacional (8ª edición a menos que se indique en una edición anterior) Ver información relevante en la forma PCT/ISA/237		
Solicitante THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA		
1. Este reporte internacional preliminar sobre la patentabilidad (Capítulo I) se emite por la Agencia Internacional en nombre de la Autoridad de Búsqueda Internacional según la Regla 44 bis.1(a). 2. Este reporte consiste de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. En las hojas adjuntas se debe leer una referencia a la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional como una referencia al reporte internacional preliminar sobre patentabilidad (Capítulo I).		
3. Este reporte contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes incisos: <input checked="" style="margin-right: 10px;" type="checkbox"/> Casilla No. I Base del reporte <input style="margin-right: 10px;" type="checkbox"/> Casilla No. II Prioridad <input checked="" style="margin-right: 10px;" type="checkbox"/> Casilla No. III No establecimiento de concepto con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial <input style="margin-right: 10px;" type="checkbox"/> Casilla No. IV Carencia de unidad de la invención <input checked="" style="margin-right: 10px;" type="checkbox"/> Casilla No. V Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, altura inventiva o Aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que apoyan tal declaración <input style="margin-right: 10px;" type="checkbox"/> Casilla No. VI Ciertos documentos citados <input style="margin-right: 10px;" type="checkbox"/> Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional <input style="margin-right: 10px;" type="checkbox"/> Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional.		
4. La Agencia Internacional comunicará este reporte a las Oficinas designadas de acuerdo con las Reglas 44bis.3(c) y 93bis.1 pero no antes de la expiración de los 30 meses desde la fecha de prioridad (Regla 44bis. 2) excepto cuando el solicitante hace una solicitud expresa de acuerdo con el Artículo 23(2).		
Fecha en la que se completa este reporte 29 de julio de 2008 (29.07.2008)		
La Agencia Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70 Oficial Autorizado Beate Giffo-Schmitt e-mail: pt03.pct@wipo.int		

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

Para:
Joseph r. Baker Jr.
Buchanan Ingersoll & Rooney, LLP
12230 El Camino Real, Suite 300
San Diego, California 92130

CONCEPTO ESCRITO DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43 bis.1)

Fecha de Envío por Correo
(día/mes/año)

03 octubre 2007

Referencia archivo del solicitante o agente
1034123-000253

PARA ACCION POSTERIOR

Ver párrafo 2 más adelante

Solicitud Internacional No. PCT/US 07/02325	Fecha de Registro Internacional (día/mes/año) 26 Enero 2006 (27.01.2006)	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 27 Enero 2006 (27.01.2006)
--	--	--

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o tanto la nacional como la IPC
IPC(8) – A61K 9/28, A61K 38/00 (2007.01)
USPC – 424/474, 514/2

Solicitante:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

1. Este concepto contiene indicaciones referentes a los siguientes términos:

- | | | |
|-------------------------------------|------------------|--|
| ☒ | Casilla No. I | Base del concepto |
| ☐ | Casilla No. II | Prioridad |
| ☒ | Casilla No. III | No establecimiento de concepto con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial |
| ☐ | Casilla No. IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Casilla No. V | Declaración sustentada de acuerdo con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan esa declaración |
| ☐ | Casilla No. VI | Algunos documentos citados |
| ☐ | Casilla No. VII | Algunos defectos en la solicitud internacional |
| ☐ | Casilla No. VIII | Algunas observaciones sobre la solicitud internacional |

2. OTRAS ACCIONES

Si se realiza una solicitud de examen preliminar internacional, este concepto se considerará que es un concepto escrito de la autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA") excepto que esto no se aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente de esta para que sea IPEA y la IPEA escogida ha notificado a la Agencia Internacional de acuerdo con la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no se considerará.

Si este concepto, como se expone antes, se considera que es un concepto escrito de IPEA, el solicitante se invita a presentar a IPEA una respuesta escrita junto con, cuando sea el caso, las enmiendas, antes del vencimiento de 3 meses, desde la fecha de envío por correo del Formato PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que venza más tarde.

Para más opciones, ver Formato PCT/ISA/220

3. Para mayores detalles, ver notas del Formato PCT/ISA/220

Nombre y Dirección Postal del ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Comisionado de Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Fecha de realización de este concepto 26 Julio 2007 (26.07.2007)	Funcionario Autorizado Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774
--	---	---

Forma PCT/ISA/237 (carátula) (Abril 2007)

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US 07/02325

Casilla No. I Base de este concepto

1. Con respecto al idioma, este concepto ha sido establecido con base en:



La solicitud internacional en el lenguaje en que fue presentada.



Esta opinión ha sido establecida sobre la base de una traducción del lenguaje original al siguiente lenguaje _____, el cual es el lenguaje de la traducción suministrada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

2. ☐

Este concepto ha sido establecido teniendo en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por y notificado a esta autoridad bajo la regla 91 (regla 43 bis 1(a))

3. ☐

Con respecto a una **secuencia de ácido nucleótido y/o aminoácido**, revelada en la solicitud internacional, este concepto establecido con base en:

a. Tipo de Material



una lista de secuencias



tabla(s) relacionada(s) con la lista de secuencias

b. Formato de Material



en papel



en formato electrónico

c. Tiempo de Presentación/suministro



contenido en la solicitud internacional como se presentó



presentada junto con la solicitud internacional en formato electrónico



suministrada posteriormente a la Autoridad para fines de búsqueda

4. ☐

Además, en el caso de que se haya presentado o suministrado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla (s) relacionadas con las mismas, las declaraciones requeridas que la información en las copias siguientes o adicionales es idéntica a la solicitud presentada o que no va más allá de la que se presentó, según el caso, fueron suministradas.

5. Comentarios adicionales

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US07/02325

Casilla No. III No establecimiento de opinión con respecto de la novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial

Las preguntas sobre si la invención reivindicada parecer ser novedosa, implicar una altura inventiva (ser evidente), o ser industrialmente aplicable no se han examinado con respecto de:

- ☐ Toda la aplicación internacional
☒ Las reivindicaciones Nos. 23

Porque

- ☐ La mencionada aplicación internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ se relacionan al siguiente objeto que no requieren una búsqueda internacional (especifique)
☒ La descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar elementos concretos más adelante) o tales reivindicaciones Nos. 23 son tan oscuras que no pueden formarse una opinión (especifique)

La reivindicación 23 es una reivindicación múltiple dependiente de acuerdo con la tercera frase de la Regla 6.4(a)

- ☐ Las afirmaciones de dichas reivindicaciones Nos. _____ son adecuadamente respaldadas por la descripción que no puede formar opinión importante (especifique)
☒ No se ha establecido reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 23
☐ No se pudo formar una opinión significativa sin la lista de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito no:
☐ Suministró una lista de secuencia sobre el papel que cumpla con la norma dada en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal lista no estuvo disponible para la Autoridad de Búsqueda Internacional, en una forma y manera aceptable para ella.
☐ Suministró una lista de secuencia en formato electrónico que cumpliera la norma dada en el anexo C de las instrucciones administrativas, y esa lista no estuvo disponible para la Autoridad de Búsqueda Internacional, en una forma y manera aceptable para ella.
☐ Pagó la comisión de retraso requerida por suministrar una lista de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con la Regla 13ter.1(a) o (b).
☐ No se pudo formar una opinión significativa sin las tablas relacionadas con las listas de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito no suministró esas tablas en formato electrónico cumpliendo los requisitos técnicos dados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y esas tablas no se pusieron a disposición de la Autoridad Internacional de Búsqueda en una forma y manera aceptable para ella.
☐ Las tablas relacionadas con el nucleótido y/o la lista de secuencia de aminoácidos, si en formato electrónico solamente, no cumple los requisitos técnicos dada en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
☐ Ver la Casilla del suplemento para más detalles.

Casilla No. V Declaración sustentada de acuerdo con la Regla 43 bis.1(a)(i) con respecto de la novedad, altura inventiva o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que sustentan esta declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>1-22,24</u>	SI
	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	NO
Altura Inventiva (IS)	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	SI
	Reivindicaciones <u>1-22,24</u>	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-22,24</u>	SI
	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	NO

2. Citas y Explicaciones

Las reivindicaciones 1-20, 22 y 24 carecen de altura inventiva de acuerdo con PCT Artículo 33(3) como que es evidente en US 6.331,316 B1 a Ullah et. Al (en adelante 'Ullah') a la luz del artículo titulado "Tratamiento Farmacológico de Cistinosis Nefropática con Cisteamina" por Kleta et al. (en adelante ('Kleta')).

Según la reivindicación 1, Kleta enseña el uso de un agente terapéutico oral de Cistinosis (abstract). Ullah enseña agentes terapéuticos recubiertos que han aumentado la absorción en el intestino delgado comparado con un agente terapéutico no recubierto cuando se administra por vía oral (col. 1, ln 21-17), Sería evidente a un experto en artes combinar las enseñanzas de Kleta y Ullah para obtener la presente invención, como terapia oral con cisteamina en el tratamiento de la cistinosis está bien establecido y entéricamente el recubrimiento de las tabletas para absorción retardada en el intestino delgado sería útil en terapia de dosis de tiempo retardado.

Según la reivindicación 2, Kleta enseña el uso de un agente oral para el tratamiento de la cistinosis (abstract). Kleta no caracteriza específicamente este agente oral como "recubierto" (abstract)

Según la reivindicación 3, Ullh específicamente revela un recubrimiento entérico en donde cuando la composición farmacéutica llega al intestino delgado o región del tracto gastrointestinal de un sujeto en el cual el pH es mayor de 4.5 (col. 4, ln 1-5).

Según la reivindicación 4, Ullah recela el posible uso de varios agentes de recubrimiento para la composición farmacéutica terapéutica escogida, incluyendo hidroxipropilmetil-celulosa ftalato (col. 6 ln 51-60)

Según la reivindicación 5 Ullah específicamente revela métodos en donde la composición es formulada para administración oral en la forma de tabletas (abstract)

Según la reivindicación 6, Ullah enseña donde la composición también comprende un portador farmacéuticamente aceptable, que puede llamarse un aglutinador o agente aportante. Ullah específicamente revela una forma de celulosa (col. 3, ln 60-67)

Según la reivindicación 7. Ullah no menciona específicamente donde la composición comprende un estabilizador que es un compuesto agregado a una formulación tableta oral que estabiliza el compuesto para permitir su degradación con el tiempo, aumentando de este modo el periodo promedio de eliminación. El uso de ese aditivo sería evidente para un experto en artes médicas dependiendo de la formulación exacta de la preparación farmacéutica y sus propiedades de degradación.

Según la reivindicación 8, Kleta enseña el uso de un agente terapéutico oral para cisitnosis (abstract). Ullah enseña agentes terapéuticos recubiertos que han aumentado la absorción en el intestino delgado comparado con un agente terapéutico no recubierto cuando se administra oralmente (col. 1, ln 21-27). Habría sido evidente a un experto en el arte combinar las enseñanzas de Kleta gullah para obtener la presente invención, ya que terapia oral cistinosis con cisteamina está bien establecida y las tabletas recubiertas entéricamente para absorción retardada en el intestino delgado sería útil en la terapia con dosis retardada.

Según la reivindicación 9, Ullah específicamente enseña un recubrimiento entérico donde cuando la composición farmacéutica llega al intestino delgado o a una región del tracto gastrointestinal de un sujeto en el cual el pH es mayor de 4.5 (col. 4, ln 1-5)

Según la reivindicación 10 Ullah revela el posible uso de varios agentes de recubrimiento para la composición farmacéutica terapéutica escogida, incluyendo hidroxipropil - metilcelulosa. (col, 6, ln 51-60)

Según la reivindicación 11, Ullah específicamente revela métodos en donde la composición es formulada para administración oral en forma de tabletas (abstract)

Según la reivindicación 12, Ullah enseña en donde la composición también comprende un portador farmacéuticamente aceptable, que puede llamarse un aglutinante o aportante. Ullah específicamente revela una forma de celulosa (col. 3 ln 60-67)

-----Continua-----

Según la reivindicación 13, Ullah no menciona específicamente en donde la composición comprende un estabilizador que es un compuesto agregado a una formación en tableta oral que estabiliza el compuesto para retardar su degradación en el tiempo, aumentando así su periodo promedio de eliminación. El uso de ese aditivo habría sido evidente para un experto en artes médicas dependiendo de la formulación exacta de la preparación farmacéutica y sus propiedades de degradación.

Según la reivindicación 14, Kleta enseña el uso de un agente terapéutica para cistinosis, (abstract). Ullah enseña agentes terapéuticos recubiertos que han aumentado la absorción en el intestino delgado comparado con un agente terapéutico no recubierto cuando se administra oralmente (col 1, ln 21-27). Habría sido evidente para un experto en artes para combinar las enseñanzas de Kleta y Ullah para lograr la presente invención, ya que la terapia oral con cisteamina en tratamiento de la cistinosis está bien establecida y las tabletas recubiertas entéricamente para absorción retardada en el intestino delgado serían útiles en terapia con dosis de tiempo retardado.

Según la reivindicación 15, Ullah específicamente revela un recubrimiento entérico en donde cuando la composición farmacéutica alcanza el intestino delgado o una región del tracto gastrointestinal de un sujeto en el cual el pH es mayor de 4.5 (col 4, ln 1.5)

Según la reivindicación 16, Ullah revela el posible uso de varios agentes de recubrimiento para la composición farmacéutica terapéutica seleccionada, incluyendo hidroxipropil-metilcelulosa ftalato (col 6, ln 51-60)

Según la reivindicación 17, Ullah específicamente revela métodos en donde la composición es formulada para administración oral en forma de tabletas (abstract)

Según la reivindicación 18, Ullah enseña donde la composición también comprende un portador farmacéuticamente aceptable que puede llamarse aglutinante o aportante. Ullah específicamente revela una forma de celulosa (col 3, ln 60-67)

Según la reivindicación 19, Ullah no menciona específicamente en donde la composición comprende un estabilizador, que es un compuesto agregado a una formación tableta oral que estabiliza el compuesto para retardar su degradación con el tiempo, aumentando así su periodo promedio de eliminación. El uso de este aditivo sería evidente para un experto en artes médicas dependiendo de la formulación exacta de la preparación farmacéutica, y sus propiedades de degradación.

Según la reivindicación 20 Kleta enseña el uso de un agente terapéutico oral para cistinosis (abstract), Ullah enseña agentes terapéuticos recubiertos que han aumentado la absorción en el intestino delgado comparado con un agente terapéutico no recubierto cuando se administra por vía oral (col 1, ln 21-27). Habría sido evidente para un experto en el arte combinar las enseñanzas de Kleta y Ullah para lograr la presente invención y el método de terapia, ya que el tratamiento oral con cisteamina en terapia de cistinosis está bien establecido y las tabletas entéricamente recubiertas para absorción retardada en el intestino delgado serían útiles en terapia de dosis retardada.

Según la reivindicación 22 Ullah enseña que la composición también comprende un portador farmacéuticamente aceptable, que puede llamarse un aglutinador o material aportante. Ullah específicamente revela una forma de celulosa (col 3, ln 60-67)

Según la reivindicación 24, Kleta enseña el uso de un agente terapéutico oral para cistinosis (abstract). Ullah enseña agentes terapéuticos recubiertos que han aumentado la absorción en el intestino delgado comparado con un agente terapéutico no recubierto cuando se administra oralmente (col. 1 ln 21-27). Hubiera sido evidente para un experto en el arte combinar las enseñanzas de Kleta y Ullah para obtener la invención presente, ya que la terapia con cisteamina en el tratamiento de la cistinosis está bien establecida y recubriendo entéricamente las tabletas para absorción retardada en el intestino delgado sería útil en la terapia con dosis retardada. El agente terapéutico recubierto también podría ser la prodroga farmacéutica contemplada, que entonces degradaría al reactivo activo en el intestino delgado.

La reivindicación 21 carece de altura inventiva de acuerdo con PCT Artículo 33(3) ya que es obvio en Kleta a la luz de Ullah y también en visa de US5.668,117 A (Shapiro). Kleta a la luz de Ullah enseña la composición de la reivindicación 8 como se describió antes. Shapiro también revela el tratamiento de una enfermedad con cisteamina (col 36, ln 43). Habría sido evidente para un experto en el arte combinar las enseñanzas de Kleta, Ullah y Shapiro para obtener la presente invención ya que todas las referencias están dirigidas a composiciones farmacéuticas.

Las reivindicaciones 1-22 y 24 tienen aplicabilidad industrial como se define por PCT Artículo 33(4) porque el objeto puede hacer o utilizarse en la industria.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 August 2007 (09.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/089670 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/13 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/002325

(22) International Filing Date: 26 January 2007 (26.01.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60762,715 27 January 2006 (27.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA** [US/US]; 1111 Franklin Street, 5th Floor, Oakland, CA 94607-5200 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DOHIL, Ranjan** [US/US]; 12784 Toyon Mesa Court, San Diego, CA 92130 (US). **SCHNEIDER, Jerry** [US/US]; 2758 Bordeaux Avenue, La Jolla, CA 92037 (US).

(74) Agent: **BAKER, Joseph, R., Jr.**; Buchanan Ingersoll & Rooney, LLP, 12230 El Camino Real, Suite 300, San Diego, CA 92130 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

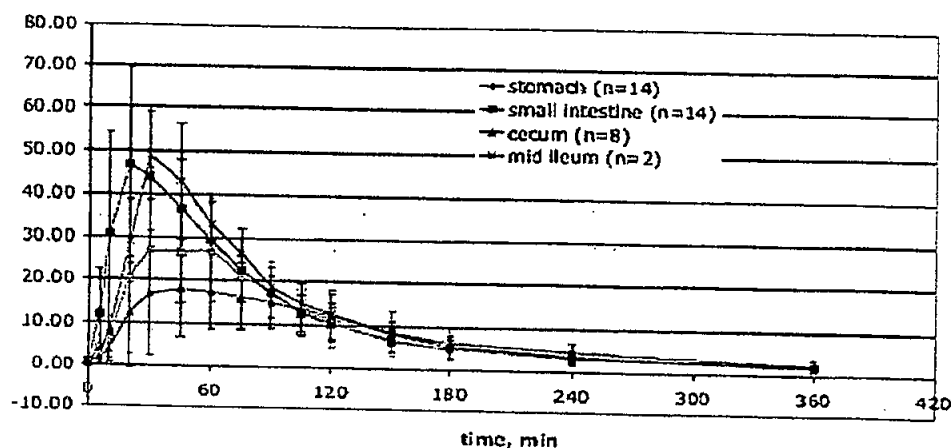
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ENTERICALLY COATED CYSTEAMINE, CYSTAMINE AND DERIVATIVES THEREOF



(57) Abstract: The disclosure provides oral cysteamine and cystamine formulations useful for treating cystinosis and neurodegenerative diseases and disorders. The formulations provide controlled release compositions that improve quality of life and reduced side-effects.

WO 2007/089670 A2

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL



(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2007/089670 A2

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional:
09 Agosto 2007 (09.08.2007)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/13 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2007/002325

(22) Fecha de Presentación Internacional: 26 Enero de 2007
(26.01.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
60/762,715 27 Enero 2006 (27.01.2006) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA [US/US]; 1111 Franklin Street, 5th Floor Oakland, CA 94607-5200 (US).

(72) Inventor: y

(75) Inventor/Solicitante: (para US únicamente) DOHIL, Ranjan [US /US]; 12784 Toyon Mesa Court, San Diego, CA 92130 (US). SCHNEIDER, Jerry [US /US]; 2758 Bordeaux Avenue, La Jolla, CA 92037 (US)

(74) Agente: BAKER, Joseph, R., Jr.; Buchanan Ingersoll & Rooney, Llp. , 12230 El Camino Real, Suite 300, San Diego, CA 92130 (US).

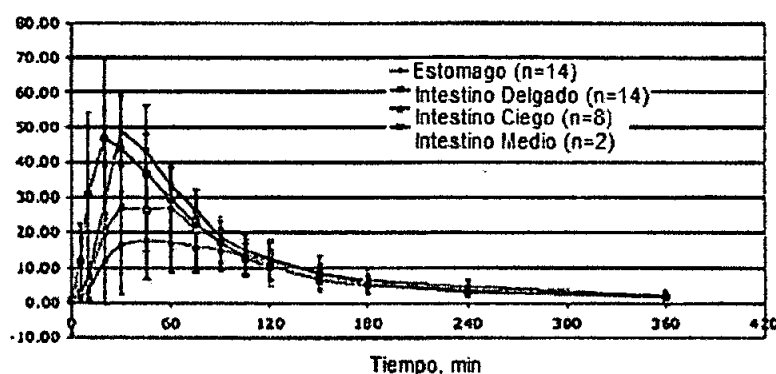
(81) Estados Designados (salvo indicación contraria, para todo título de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (salvo indicación contraria, para título de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada
- Sin informe de búsqueda internacional y para ser publicada al recibo de ese informe.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas de Guía sobre los Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: CISTEAMINA RECUBIERTA ENTERICAMENTE, CISTAMINA Y DERIVADOS DE ELLAS



(57) Extracto: La descripción proporciona formulaciones orales de cisteamina y cistamina útiles para tratar cistinosis y enfermedades y desórdenes neurodegenerativos. Las formulaciones proporcionan composiciones de liberación controlada que mejoran la calidad de vida y reducen los efectos secundarios.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ____ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: **26-08-2008**

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA**

(72) Inventor(es) **DOHIL RANJAN y SCHNEIDER JERRY**

(74) Agente: **JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO**

(30) **SI**

(31) **60/762,715**

(32) **27-01-2006**

(33) **US**

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

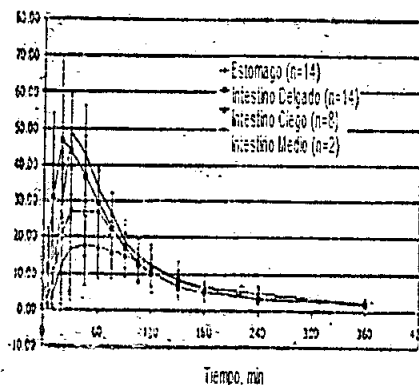
Fecha de presentación de la solicitud: **26-01-2007**

No. de solicitud PCT/ **US2007/002325**

(87) Publicación internacional

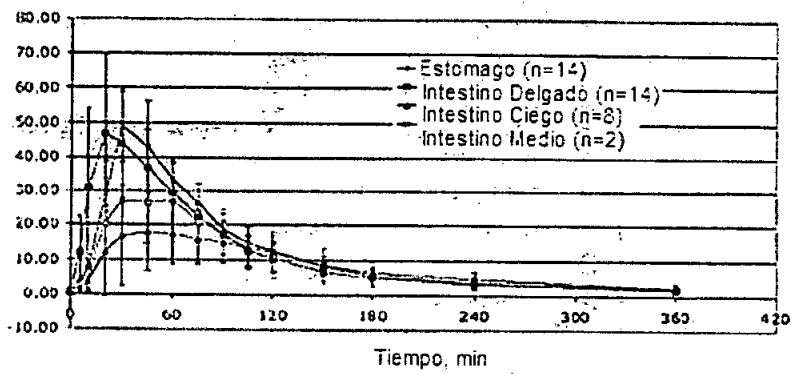
Fecha: **09-08-2007**

No. publicación: **WO 2007/089670**



(54) Título: **CISTEAMINA RECUBIERTA ENTERICAMENTE, CISTAMINA Y DERIVADOS DE ELLAS**

(57) Resumen: La descripción proporciona formulaciones orales de cisteamina y cistamina útiles para tratar cistinosis y enfermedades y trastornos neurodegenerativos. Las formulaciones proporcionan composiciones de liberación controlada que mejoran la calidad de vida y reducen los efectos secundarios.



CARDENAS & RODRIGUEZ

ABOGADOS

TRADEMARKS AND PATENTS

Carrera 7 No. 74 - 56 Oficina 804 - Edificio Corficaldas

Teléfonos (571) 313 17 13 - 313 16 52 - 313 24 14

E-mail: cardenaslaw@etb.net.co - Fax (571) 313 17 13

BOGOTA D.C., COLOMBIA S.A.

SOLICITUD DE PATENTE PCT**FASE NACIONAL****Solicitante: THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA****PCT/US2007/002325****EXTRACTO PARA PUBLICACION****MEDIO MAGNETICO (DISKETTE)**



No. 08-089530- -00000-0000

Fecha: 2008-08-27 12:44:58 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [1]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [1]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 27-08-08

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

109

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CARDENAS ALFARO JESUS ABELARDO

REFERENCIA	Radicación No.	8 89530
	Solicitud internacional	PCT/US2007/002325
	Fecha inicio fase nacional	27/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11318

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

170

Radicación No.: 8 89530



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 SET. 2008
adpall