

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMULACIÓN EN PERLAS DE CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	RAPTOR PHARMACEUTICALS INC.	Dirección Electrónica:	rubiolawradicacion@gmail.com
Dirección:	7 Hamilton Landing, Suite 100, Novato, California 94949, Estados Unidos de America	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - NOVATO
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número: 1041645-			

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	RAPTOR PHARMACEUTICALS INC.	EE	1041645

4 Datos del Inventor

	Nombre:	Kathlene POWELL	Dirección Electrónica:	rubiolawradicacion@gmail.com
	Dirección:	100 Oxyard Way, Cary, North Carolina 27519, Estados Unidos de America	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NORTH CAROLINA - CARY
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)			
	Apellidos - Nombres		Domicilio	
	1. POWELL Kathlene		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
	2. MUTTAVARAPU Ramesh		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
	1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NORTH CAROLINA	CARY	100 Oxyard Way, Cary, North Carolina 27519, Estados Unidos de America
	2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NORTH CAROLINA	DURHAM	4721 Emperor Blvd, Suite 200, Durham, North Carolina 27703-8580, Estados Unidos de America
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			

Nombre:	HUMBERTO RUBIO CAMACHO	Dirección Electrónica:	rubiolawradicacion@gmail.com
Dirección:	Carrera 7 No. 74- 64 oficina 506	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 17192062-			
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/US2014/042607	Fecha Solicitud:	17/06/2014
Número Publicacion:	WO 2014/204881	Fecha Publicacion:	24/12/2014
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/835,965 (32) Fecha 17/06/2013
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		48	Pago Reivindicaciones: Si
11	Reducción de tasas.		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas			

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos
-----------	--------------------------

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">☒ Reivindicaciones☒ Descripción☐ Dibujos y/o Figuras☒ Resumen☐ Certificado Depósito Material Biológico☐ Uso de Conocimiento tradicional☐ Listado de secuencias☐ Artes finales 12 x 12 cm☒ Poderes, si fuere el caso☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad☒ Otros Anexos |
|--|

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MUCZYNSKI, Michael
Marshall, Gerstein & Borun LLP
233 S. Wacker Drive, 6300 Willis Tower
Chicago, IL 60606-6357
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 01 December 2015 (01.12.2015)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 31075/47722A	
International application No. PCT/US2014/042607	International filing date (day/month/year) 17 June 2014 (17.06.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address RAPTOR PHARMACEUTICALS, INC. 5 Hamilton Landing, Suite 160 Novato, CA 94949 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address RAPTOR PHARMACEUTICALS, INC. 7 Hamilton Landing, Suite 100 Novato, CA 94949 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:	☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Mathieu e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
Facsimile No. +41 22 338 89 65	

CESIÓN

No. de Serie: 61/835,965

Radicación: 17 de Junio de 2013

Título: FORMULACIÓN EN PERLAS DE CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA

En virtud de contraprestación económica válida, cuya recepción y suficiencia se acuerdan en el presente, cada uno de los suscritos cede a Raptor Pharmaceuticals Inc., 9 Commercial Boulevard, Suite 200, Novato, California 94949 y sus sucesores y cesionarios ("Cesionario") la totalidad derechos, títulos e intereses en relación a las invenciones de dichos suscritos, y sobre las mismas, las cuales se dan a conocer en la solicitud de patente que se menciona arriba, y en cualquiera y todas las demás solicitudes de patente en cualquier lugar del mundo, las cuales puede presentar y/o radicar y/o ser nombrado como inventor de manera individual o conjuntamente de dichas invenciones, para todas y cada una de las patentes que se pueden obtener por todas y cada una de dichas aplicaciones y en relación con todas y cada una de las reediciones, evaluaciones complementarias, revisiones inter partes, oposiciones, revisiones posteriores a la concesión, certificados complementarios de protección y/o ampliaciones relacionadas con las mismas, incluyendo sin limitación, el derecho a iniciar acciones y reclamar y retener toda compensación por daños y/o buscar otros recursos ante cualquier violación pasada, presente y futura de cualquiera de las mencionadas solicitudes, el derecho de prioridad, incluyendo sin limitación, el reclamar beneficios de prioridad sobre dichas solicitudes de patentes o en relación con las mismas, y solicitar al Comisario de Patentes de los Estados Unidos y las autoridades similares fuera de los Estados Unidos que emita dichas patentes para y en nombre del Cesionario.

Cada uno de los suscritos autoriza a los abogados registrados en la solicitud de patente mencionada arriba a insertar en esta cesión la fecha de radicación y el número de solicitud de patente mencionado arriba cuando se conozca oficialmente.

Cada uno de los suscritos declara que la solicitud de patente mencionada arriba se hace o se hizo o fue autorizada por él o ella. Cada uno de los suscritos considera que él o ella es el inventor original o uno de los coinventores con los demás suscritos, de una invención reivindicada en la solicitud que aparece arriba. Cada uno de los suscritos reconoce que cualquier declaración falsa deliberada que haga él o ella en este párrafo es castigada de acuerdo a 18 U.S.C. §1001 mediante multa o encarcelamiento de no más de cinco años, o ambos.

Excepto lo establecido en favor del Cesionario, cada uno de los suscritos garantiza que: (i) él o ella es el dueño de todos sus derechos, títulos e intereses cedidos mediante el presente documento y tiene derecho de hacer esta cesión de manera incondicional e irrevocable al Cesionario sin necesidad de obtener ninguna aprobación o permiso de un tercero; y (ii) no existen gravámenes, obligaciones, cesiones previas, licencias u otras obligaciones o restricciones sobre los derechos, títulos e intereses cedidos mediante el presente documento.

A petición del Cesionario y sin costo alguno para los suscritos, cada uno de los suscritos se compromete a firmar todas y cada una de las solicitudes de patente relacionadas con dichos inventos, incluyendo sin limitación, las que sean necesarias para la reedición, re-evaluación, certificado de protección complementaria o la

extensión de la misma y cualquier juramento, declaración o declaración jurada relacionada con las mismas, y que dicho Cesionario considere necesarias o convenientes, y cooperar en la medida que sea posible para los suscritos y realizar todos los actos adicionales solicitados por el Cesionario para preparar, presentar, procesar, mantener, defender, hacer cumplir y conferir al Cesionario los derechos, títulos e intereses cedidos en el presente documento, incluyendo sin limitación, la preparación y presentación de declaraciones y dar y producir pruebas en soporte de las mismas, por lo que dichos derechos, títulos e intereses bajo la titularidad y disfrute de dicho Cesionario hasta el final de la vigencia durante la cual dichos patentes puedan ser concedidas tan plena y completamente como si las mismas estuviera bajo titularidad y disfrute de los suscritos, en caso que esta asignación no se hubiera realizado.

A nombre de,

THOMAS E DALEY

Nombre

Director de Negocios

Cargo

por medio de la presente confirma la aceptación del Cesionario de todos los derechos, privilegios, títulos e intereses cedidos mediante esta cesión.

[Firma]

Firma

10/22/13

Fecha

EN FE DE LO CUAL firmo este día 22 de Octubre de 2013

Estado de California

Condado de Marin

[Firma]

Kathlene Powell

En este día 22 de Octubre de 2013 ante mí, Notario Público en el mencionado Condado y Estado antes mencionados, compareció Kathlene Powell, quien conozco personalmente o quien me demostró con evidencia satisfactoria ser la misma persona / personas cuyo nombre está / están suscribiendo el anterior instrumento; y reconoció que él / ella / ellos suscribieron dicho instrumento como un acto libre y voluntario y para los usos y propósitos expresados en el mismo.

EN FE DE LO CUAL firmo y sello en la fecha antes mencionada.

Mi comisión termina el día: Marzo 26, 2017

[Firma]

Notario Público

EN FE DE LO CUAL firmo este día 25 de Octubre de 2013

Estado de Ohio

Condado de Hamilton

[Firma]

Ramesh Muttavarapu

En este día 25 de Octubre de 2013 ante mí, Notario Público en el mencionado Condado y Estado antes mencionados, compareció Ramesh Muttavarapu, quien conozco personalmente o quien me demostró con evidencia satisfactoria ser la misma persona / personas cuyo nombre está / están suscribiendo el anterior instrumento; y reconoció que él / ella / ellos suscribieron dicho instrumento como un acto libre y voluntario y para los usos y propósitos expresados en el mismo.

EN FE DE LO CUAL firmo y sello en la fecha antes mencionada.

Mi comisión termina el día: _____ Andrew Heckaman
Notario Público
[Firma]

ASSIGNMENT

Serial No: 61/835,965

Filed: June 17, 2013

Title: Delayed Release Cysteamine Bead Formulation

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby agreed, each of the undersigned hereby assigns to Raptor Pharmaceuticals Inc., 9 Commercial Boulevard, Suite 200, Novato, California 94949 and its successors and assigns ("Assignee") the entire right, title and interest in and to the inventions of such undersigned disclosed in the application listed above, and in any and all other applications anywhere in the world which the undersigned may file and/or be named as an inventor of, solely or jointly, on said inventions, in any and all patents which may be obtained on any of said applications and in any and all reissues, reexaminations, supplemental examinations, inter partes reviews, oppositions, post-grant reviews, supplementary protection certificates and/or extensions thereof, including without limitation, the right to bring suit and to claim and retain all damages and/or seek other remedies for the past, present and future infringement of any of the foregoing, the right of priority, including without limitation to claim priority benefit of or to said patent applications, and request the Commissioner for Patents in the United States and similar authorities outside the United States to issue said patents to and in the name of the Assignee.

Each of the undersigned states that the application listed above is or was made or authorized to be made by him or her. Each of the undersigned believes himself or herself to be the original inventor or a joint inventor with another undersigned of a claimed invention in the application listed above. Each of the undersigned acknowledges that any willful false statement made by him or her in this paragraph is punishable under 18 U.S.C. §1001 by fine or imprisonment of not more than five years, or both.

Except in favor of Assignee, each of the undersigned warrants that: (i) he or she is the owner of all its rights, titles and interests herein assigned and has the right to make this unconditional and irrevocable assignment to Assignee without obtaining any approval or permission of a third party; and (ii) there are no outstanding encumbrances, liens, prior assignments, licenses, or other obligations or restrictions on the rights, titles and interests herein assigned.

Upon the request of Assignee and at no expense to the undersigned, each of the undersigned hereby agrees to execute any and all applications on said inventions, including without limitation for the reissue, reexamination, supplementary protection certificate or extension thereof and any oath, declaration or affidavit relating thereto that said Assignee may deem necessary or expedient, and to cooperate to the best of the ability of the undersigned with and perform any and all affirmative acts requested by Assignee to prepare, file, prosecute, maintain, defend, enforce and vest in Assignee the rights, titles and interests assigned herein, including without limitation, preparing and executing statements and giving and producing evidence in support thereof, whereby said rights, titles and interests will be held and enjoyed by said Assignee to the full end of the term for which said

patents may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by the undersigned if this assignment had not been made.

On behalf of Assignee,

THOMAS E. DALEY
Name

CHIEF BUSINESS OFFICER
Title

hereby confirms Assignee's acceptance of all rights, privileges, titles and interests conveyed by this assignment.

 10/22/13
Signature Date

WITNESS our hands this

22nd day of October, 2013.

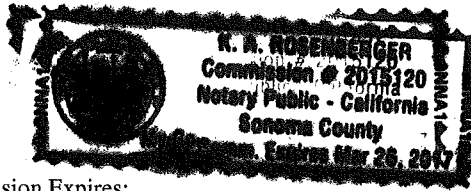
State of
County of

California
Marin

Kathlene Powell
Kathlene Powell

On this 22nd day of October, 2013, before me, a Notary Public in and for the County and State aforesaid, appeared Kathlene Powell, known to me personally or proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the same person/persons whose name is/are subscribed to the foregoing instrument and acknowledged that he/she/they executed said instrument as his/her/their free and voluntary act and for the uses and purposes therein expressed.

WITNESS my hand and seal the same day and year last above given.



My Commission Expires:

March 26, 2017

K.A. Rosenberg
Notary Public

K.A. Rosenberg

WITNESS our hands this

25th day of October, 2013.

State of

OHIO

County of

HAMILTON

Ramesh Muttavarapu

Ramesh Muttavarapu

On this 25 day of October, 2013, before me, a Notary Public in and for the County and State aforesaid, appeared Ramesh Muttavarapu, known to me personally or proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the same person/persons whose name is/are subscribed to the foregoing instrument and acknowledged that he/she/they executed said instrument as his/her/their free and voluntary act and for the uses and purposes therein expressed.

WITNESS my hand and seal the same day and year last above given.

My Commission Expires:

Andrew Heckaman

Notary Public

[Signature]



ANDREW HECKAMAN
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
Nov 30, 2016

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS**

PODER

El abajo firmado, en nombre y representación de

RAPTOR PHARMACEUTICALS INC.

Organizada y existente de acuerdo a las leyes de
Estados Unidos de América

con domicilio en:

7 Hamilton Landing, Suite 100, Novato, CA 94949, United States of America

debidamente autorizado y facultado por la sociedad, que el objeto para el cual se otorga el presente poder esta comprendido dentro del objeto social de la mencionada sociedad, y que esta autorizado para otorgar el presente poder, conferimos poder amplio y suficiente a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO** domiciliados en Bogotá, Colombia, para que conjunta o separadamente, la representen ante cualquier entidad, autoridad o persona, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo o judicial, y ante conciliadores, árbitros o tribunales de arbitramento, para obtener y mantener la protección de sus derechos de propiedad industrial y para actuar en defensa de tales derechos, facultándolos para:

a) Solicitar, tramitar y obtener o registrar patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovaciones y prorrogas, la cesión de los mismos, la anotación de cambios de nombre y domicilio, y el registro de acuerdos y licencias en relación con ellos, renunciar o limitar los derechos otorgados;

b) Solicitar, tramitar, obtener y registrar sus derechos de autor así como la protección de los mismos;

c) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamo, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal y de las restricciones al comercio, acciones derivadas de la obtención o

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, in the name and on behalf of

Organized and existing according to the laws of
United States of America

with registered office at:

duly authorized and with sufficient faculties set by the company, for which the object to grant the present power is assigned by the object of the present company and that I'm fully authorized to grant this power, hereby grant full and sufficient Power of Attorney to **HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO** from Bogotá, Colombia, to jointly or separately, represent it before any person, administrative or judicial entities, arbitrator, mediator, court or board of arbitration or conciliation, or before any authority for the purpose of obtaining and maintaining the protection of its industrial property rights and acting in the defense of such rights, being empowered for such purpose to:

a) Apply for, follow the respective proceedings and obtain or register patents of inventions, utility models, industrial designs, plant varieties, trademarks, slogans, names and signs and denominations of origin, and their renewal and extension, assignment thereof, registration of change of name and domicile, and of agreements and licenses thereon, withdraw or limit the rights granted;

b) Apply for protection of its copyrights, follow the respective proceedings, obtain, and register them;

c) File oppositions, observations, claims, reconsideration petitions, appeals, administrative or judicial cancellation actions, nullity actions, consumer protection actions, protection of industrial secrets and other actions related to rights derived from the above mentioned matters and against the unfair competition and restraint of trade, actions related to obtaining or exploiting licenses, as well as intervention in civil, commercial, criminal,

explotación de licencias, así como intervenir en juicios civiles, comerciales penales, contencioso-administrativos y de policía, todo lo cual podrá darse en acciones o juicios promovidos por la otorgante o en su contra;

d) Conciliar, cancelar, transigir, comprometer, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, y admitir los hechos del proceso;

e) Ratificar o no la agencia oficiosa;

f) Recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, renunciar y sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren;

g) Otorgar poderes a firmas de abogados en otros países, para representar a la compañía en la realización de todos los trámites de propiedad intelectual mencionados en los puntos anteriores.

Los Apoderados quedan facultados para llevar a cabo todas las actuaciones que sean necesarias para llevar a buen término la tarea que les ha sido encomendada, así como para recibir, desistir, sustituir y reasumir este poder, transar, renunciar y en general, para cualquier otra actuación que tienda a defender los derechos de la compañía que represento.

Dado y firmado hoy

En

Firmado por

administrative contentious and police proceedings, all in relation to actions or proceedings initiated by the grantor or by third parties against or in relation to the grantor;

d) Conciliate, cancel, settle, compromise, desist, receive and take possession of the subject matter of litigation and renounce or desist rights granted or in the process of being granted, and admit the facts in legal proceedings;

e) Ratify or not the acts undertaken by a self-appointed agent;

f) Receive service of process and appoint attorneys, resign and substitute the present power of attorney and revoke the substitutions;

g) Grant powers of attorney to law firms in other countries, to represent the company in order to carry out all intellectual property proceedings mentioned in the above points.

The Attorneys are empowered to carry out all the acts required to finalize the tasks entrusted to them, as well as to receive, desist, substitute and reassume this power of attorney, settle, resign, and in general, for any other act in defense of the rights of the grantor.

Given and signed this 17th day of December 2015

In Novato, California, USA

Signed by



Name: JOHN BENDRICK
Title: JP, IP Counsel.

Resumen
PCT/US2014/042607
Enero 4, 2016

44

RESUMEN

Se describen una forma de dosificación en perla recubierta entérica de cisteamina y métodos relacionados de fabricación y uso.

FORMULACIÓN EN PERLAS DE CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

- 5 [0001] El beneficio bajo 35 U.S.C. §119(e) de la solicitud de patente provisional U.S. N.º de serie 61/835.965 presentada el 17 de junio de 2013, se reivindica en la presente y su descripción se incorpora en la presente por referencia.

ANTECEDENTES

Campo de la descripción

- 10 [0002] La descripción se refiere en general a formulaciones de cisteamina de liberación retardada y sus sales farmacéuticamente aceptable y métodos relacionados de preparación y tratamiento, por ejemplo, tratamiento de cistinosis y otras enfermedades metabólicas y neurodegenerativas que incluyen enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, 15 síndrome de Rett y otros, uso de radicales libres y radioprotectores y como agentes heptoprotectores. Más en particular, la descripción se refiere a perlas recubiertas entéricas que comprenden cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción a tecnología relacionada

- 20 [0003] La cistinosis es una enfermedad recesiva autosómica rara causada por acumulación intralisosomal del aminoácido cistina dentro de diversos tejidos, que incluyen el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos, el riñón, la médula ósea y los ojos. La cistinosis nefropática está asociada con la insuficiencia renal que necesita de un trasplante de riñón. Un tratamiento específico para la cistinosis nefropática es el 25 agente sulfhidrilo, cisteamina. La cisteamina mostró reducir los niveles intracelulares de cistina, reduciendo así la tasa de avance de insuficiencia renal en niños.

- [0004] Se describió una composición de cisteamina entéricamente recubierta para incrementar el suministro de cisteamina al intestino delgado y que resulta en una dosificación menos frecuente en comparación con la cisteamina no recubierta 30 entéricamente.

SÍNTESIS

- [0005] Un aspecto de la descripción proporciona una forma de dosificación farmacéutica que incluye una pluralidad de perlas de cisteamina, en donde las perlas incluyen una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales 35 farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea el núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas.

- [0006] Otro aspecto de la descripción proporciona una forma de dosificación farmacéutica que incluye una pluralidad de perlas de cisteamina, en donde las perlas

incluyen una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea el núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por formas de perlas irregulares.

- 5 **[0007]** Otro aspecto más de la descripción proporciona una forma de dosificación farmacéutica que incluye una pluralidad de perlas de cisteamina, en donde las perlas incluyen una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea el núcleo, en donde la pluralidad de
10 perlas se caracteriza por una distribución de espesores de membrana entérica.

- [0008]** Aún otro aspecto de la descripción proporciona un método de preparación de una forma de dosificación farmacéutica, que incluye cualquier forma de realización descrita en la presente, por medio de un método que incluye el recubrimiento de una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente
15 aceptables y un excipiente con un polímero entérico para formar una membrana entérica. El método puede incluir la clasificación de partículas centrales antes del recubrimiento entérico, para proporcionar una distribución del tamaño de partículas centrales seleccionada. El método también puede incluir la clasificación de perlas recubiertas entéricas para proporcionar una distribución del tamaño de perlas
20 seleccionada.

- [0009]** Otro aspecto más de la descripción proporciona un método para tratar un paciente que necesita de cisteamina que comprende la administración al paciente de una forma de dosificación descrita en la presente, que incluye cualquier forma de realización descrita en la presente.

- 25 **[0010]** Otro aspecto más de la descripción proporciona formas de dosificación y métodos relacionados de acuerdo con la descripción en la presente, en donde el componente activo primario es cistamina más que cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- [0011]** Para las composiciones y los métodos descritos en la presente, se
30 contemplan características opcionales, que incluyen, pero sin limitación, componentes, rangos de composiciones de ellos, sustituyentes, condiciones y etapas, para ser seleccionadas de los diversos aspectos, formas de realización y ejemplos proporcionados en la presente.

- [0012]** Otros aspectos y ventajas serán obvios para los expertos en el arte a partir
35 de una reseña de la siguiente descripción detallada. Si bien la forma de dosificación, método de preparación y método de tratamiento are susceptible de formas de realización en diversas formas, la descripción posterior en la presente incluye formas de realización específicas con la comprensión de que la descripción es ilustrativa y no pretende limitar la invención a las formas de realización específicas descritas en la

presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0013] Se describe en la presente una forma de dosificación farmacéutica que incluye una pluralidad de perlas de cisteamina, en donde las perlas incluyen una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea la partícula central. La pluralidad de perlas puede estar caracterizada por una distribución de tamaños de partículas. La pluralidad de perlas puede estar caracterizada por formas de perlas irregulares. La pluralidad de perlas puede estar caracterizada por una distribución de espesores de membrana entérica. También se revela en la presente un método para la preparación de la forma de dosificación, que incluye el recubrimiento de una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente con un polímero entérico para formar la membrana entérica. Opcionalmente, la partícula central se puede formar por medio de un método de granulación por vía húmeda. Opcionalmente, los gránulos se clasifican (por ejemplo, por medio de tamización) en un rango de tamaño de partícula deseado antes del recubrimiento entérico y opcionalmente otra después del recubrimiento entérico. También se describen en la presente métodos de tratamiento que incluyen la administración de la forma de dosificación a un paciente que lo necesita.

[0014] Las perlas recubiertas entéricas con contenido de cisteamina caracterizadas por una distribución de tamaños de partículas mostraron que exhiben una ventajosa farmacocinética. Sin pretender quedar ligado por cualquier teoría particular, se contempla que la farmacocinética está influenciada por la pluralidad de perlas recubiertas entéricas con una distribución de tamaños de partículas centrales.

[0015] Las perlas recubiertas entéricas con contenido de cisteamina caracterizadas por formas de perlas irregulares mostraron que exhiben una ventajosa farmacocinética. Sin pretender quedar ligado por cualquier teoría particular, se contempla que la farmacocinética está influida por la pluralidad de perlas recubiertas entéricas con formas de perlas irregulares.

[0016] Las perlas recubiertas entéricas con contenido de cisteamina caracterizadas por una distribución de espesores de membrana entérica mostraron que exhiben una ventajosa farmacocinética. Sin pretender quedar ligado por cualquier teoría particular, se contempla que la farmacocinética está influida por la pluralidad de perlas recubiertas entéricas con una distribución de espesores de membrana entérica.

[0017] En un aspecto, la distribución de espesores de membrana entérica se puede establecer en términos de aumento de peso de material de membrana entérica en base al peso total de las perlas recubiertas. De esta manera, en una forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el

2% en base al peso total de las perlas recubiertas. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 3%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 4%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 5%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 6%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 7%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 8%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 9%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 10%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 11%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 12%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 13%. En otra forma de realización, la distribución de espesores de membrana entérica será de al menos el 14%. Por ejemplo, la diferencia en el espesor de la membrana entérica de perla a perla puede estar en un rango de +/- 1-7% en base al peso total de las perlas recubiertas. La distribución de espesores de membrana entérica puede estar en un rango de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 14% en base al peso de las perlas recubiertas o en un rango de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 13% o en un rango de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 12% o en un rango de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 11% o en un rango de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 10% o en un rango de aproximadamente el 7% al 9% o en un rango de aproximadamente el 3% al 14% o en un rango de aproximadamente el 4% al 14% o en un rango de aproximadamente el 4% al 13% o en un rango de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 12%, por ejemplo. En una forma de realización, la absorción (AUC) de la forma de dosificación cuando se dosifica por vía oral se aumenta ventajosamente, en comparación con otras formas de dosificación de cisteamina. Sin pretender quedar ligado por cualquier teoría particular, se contempla que el aumento de la absorción está influido por la forma de dosificación que exhibe un perfil de liberación pseudoextendido. El perfil de liberación pseudoextendido se contempla influido por uno o varios factores, que incluye una distribución de espesores de membrana entérica, una distribución de tamaños de partículas de perlas y las perlas que tienen formas de perlas irregulares. Por ejemplo, en una forma de realización en la que las perlas tienen una distribución de espesores de membrana entérica, se contempla que para perlas que tienen un recubrimiento relativamente delgado, el recubrimiento se disolverá por completo en el pH disparador relativamente rápido para liberar la composición de cisteamina, mientras que para las

perlas que tienen un recubrimiento relativamente grueso, el recubrimiento tomará ciertamente más tiempo para disolver y liberar la composición de cisteamina por completo. En otro aspecto, en una forma de realización donde las perlas tienen una distribución de tamaños de partículas y/o formas de perlas irregulares, se contempla
5 que el tiempo de tránsito por el intestino de las perlas se podría variar debido al tamaño y/o la forma de las perlas, de modo tal que se modifica el tiempo de tránsito hasta alcanzar el pH de disolución de la membrana entérica, contribuyendo así a un perfil de liberación pseudoextendido. En otra forma de realización, la forma de dosificación exhibe características de $C_{\text{máx}}$ y/o AUC sustancialmente equivalentes
10 (por ejemplo, bioequivalentes) cuando se administra por vía oral dentro de una cubierta de cápsula o sin una cubierta de cápsula.

[0018] La forma de dosificación proporciona una curva de absorción progresiva y predecible. En un tipo de forma de realización, la $T_{\text{máx}}$ de la forma de dosificación cuando se dosifica por vía oral es ventajosamente más estable sobre una base de
15 dosis a dosis, porque las perlas se recubren entéricamente de forma individual. Una $T_{\text{máx}}$ consistente predecible es altamente ventajosa para realizar una reducción sostenida más consistente de niveles leucocíticos de cistina por uso de cisteamina. Por ejemplo, las variaciones relacionadas con el proceso en el espesor de la membrana entérica u otras influencias sobre la disolución de la membrana entérica
20 afectarán sólo una fracción de la cisteamina en la forma de dosificación y tenderán a llevar al comportamiento de liberación pseudoextendido descrito con anterioridad. Por el contrario, las cápsulas recubiertas entéricas que comprenden microesferas de cisteamina exhibían una significativa variabilidad en el tiempo de absorción de cápsula a cápsula.

[0019] En otra forma de realización, la forma de dosificación exhibe una ventajosa estabilidad en almacenamiento, por ejemplo, tal como se mide por medio de la cantidad de cistamina presente después del almacenamiento y/o por la cantidad total de sustancias relacionadas. La estabilidad en almacenamiento se puede evaluar
25 después del almacenamiento en condiciones ambiente típicas (por ejemplo, 25 °C y 40% de humedad relativa) o en condiciones de estabilidad aceleradas que incluyen mayor temperatura y/o humedad.
30

[0020] La forma de dosificación y los métodos contemplan incluir formas de realización que incluyen cualquier combinación de uno o varios de los elementos opcionales adicionales, características y etapas también descritas más abajo (que
35 incluyen aquellos mostrados en las figuras y los ejemplos), a menos que se establezca otra cosa.

[0021] En jurisdicciones que prohíben el patentamiento de métodos que se practican en el cuerpo humano, el significado de “administración” de una composición a un sujeto humano se deberá restringir a prescribir una sustancia controlada que un

sujeto humano se autoadministrará por medio de cualquier técnica (por ejemplo, por vía oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etc.). Se pretende la interpretación razonable más amplia que es consistente con las leyes o las regulaciones que definen la materia patentable. En jurisdicciones que no prohíben el patentamiento de métodos que se practican en el cuerpo humano, la “administración” de composiciones incluye tanto métodos practicados en el cuerpo humano como también las anteriores actividades.

[0022] Tal como se usa en la presente, la expresión “que comprende” indica la potencial inclusión de otros agentes, elementos, etapas o características, además de aquellos especificados.

[0023] Tal como se usa en la presente, el término % en peso es el porcentaje en peso en base al peso total, por ejemplo, de la partícula central o membrana entérica o la perla total, tal como se describe en el contexto. A menos que se establezca otra cosa, el % en peso pretende describir el porcentaje en peso en base al peso seco (por ejemplo, para una partícula central después del secado).

[0024] Todos los rangos establecidos en la presente incluyen todos los posibles subgrupos de rangos y cualquier combinación de tales rangos de subgrupos. Por defecto, los rangos son inclusivos de los puntos terminales establecidos, a menos que se establezca otra cosa. Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor interviniente entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor establecido o interviniente en este rango establecido está comprendido dentro de la descripción. Los límites superior e inferior de estos rangos menores pueden estar incluidos de modo independiente en los rangos menores y también pueden estar comprendidos dentro de la descripción, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el rango establecido. Cuando el rango establecido incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen uno o los dos de estos límites incluidos también están contemplados como parte de la descripción.

[0025] A menos que se establezca expresamente otra cosa, todas las referencias a la cisteamina en la presente pretenden incluir sus compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables y para cada referencia a la cisteamina en la presente, el uso de bitartrato de cisteamina se contempla específicamente como una forma de realización. Como se describe en la síntesis anterior, las formas de realización de las formas de dosificación y métodos descritos en la presente pueden emplear la cisteamina como el componente activo primario, más que la cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0026] A menos que se establezca expresamente otra cosa, la referencia en la presente a una perla y sus propiedades pretende ser interpretada como aplicación igual a una colección de perlas (por ejemplo, una pluralidad de tales perlas). Del mismo modo, a menos que se establezca expresamente otra cosa, la referencia en la

presente a una partícula central y sus propiedades pretende ser interpretada como aplicación igual a una colección de partículas centrales (por ejemplo, una pluralidad de tales partículas centrales).

- [0027]** Como se describió con anterioridad, se contempla una forma de dosificación farmacéutica que incluye una pluralidad de perlas de cisteamina, en donde las perlas incluyen una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea la partícula central, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas.
- 10 **[0028]** En una forma de realización, los tamaños de partículas de las perlas están en un rango de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,5 mm o de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,8 mm o de aproximadamente 0,8 mm a aproximadamente 1,7 mm. Por ejemplo, el tamaño de perla blanco puede ser de hasta 2,5 mm con no más del 10 por ciento de variación respecto de su tamaño, hasta
- 15 un tamaño máximo de 2,8 mm.

- [0029]** Cuando el tamaño de las partículas de las perlas se vuelve demasiado pequeño, la variabilidad en el contenido de cisteamina aumenta. Cuando el tamaño de las partículas se vuelve demasiado grande, las perlas son demasiado grandes para usar el productos farmacéuticos que se rotulan para ser administrados por medio de
- 20 enriquecimiento (por ejemplo, en jugo de manzana u otras comidas blandas como jaleas) y se tragan sin masticar o se administran por medio de un tubo de alimentación enteral. También cuando el tamaño de partícula aumenta, se halló que las partículas más grandes se recubren más que las partículas más pequeñas, dando como resultado un ensayo relativo menor cuando se compara con el uso de partículas más
- 25 pequeñas. Para compensar, se necesitarán relativamente más de tales perlas a fin de lograr la potencia de rotulación por cápsula, pero como las sales como bitartrato de cisteamina ya tienen un alto peso molecular, el relleno de una cubierta de cápsula con suficientes partículas grandes para lograr la potencia de rotulación por cápsula se vuelve difícil o imposible (por ejemplo, para llenar una cápsula de tamaño 0 hasta 75
- 30 mg de potencia de base libre de cisteamina). Conforme a ello, el tamaño de partícula de perla en un tipo de forma de realización es de hasta 1,7 mm.

- [0030]** La distribución de tamaños de partículas de perlas para diversas formas de realización de la invención no exclusivas se pueden caracterizar por medio de distintas vías.
- 35 **[0031]** En una forma de realización, las perlas se pueden caracterizar por el 5% o menos de las perlas en peso retenidas en un tamiz de malla N.^º 12 (1,68 mm) y el 10% o menos en peso que pasan por un tamiz de malla N.^º 20 (0,84 mm). En otra forma de realización, al menos el 80% en peso de las perlas tienen un tamaño de partículas en un rango de aproximadamente 850 μ m a aproximadamente 1180 μ m, por

ejemplo, tal como se determina por tamizado.

[0032] La distribución de tamaños de perlas se puede caracterizar por un ensayo de gradación por medio de tamizado analítico. De esta manera, en otra forma de realización, la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por el 0% de las perlas retenidas en un tamiz de 1700 μm y menos del 5% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1400 μm . Opcionalmente menos del 30% en peso de las perlas se retienen en un tamiz de 1180 μm . Opcionalmente menos del 70% en peso de las perlas se retienen en un tamiz de 1000 μm . Opcionalmente menos del 20% en peso de las perlas se retienen en un tamiz de 850 μm . Opcionalmente al menos el 15% en peso de las perlas se retienen en un tamiz de 1180 μm . Opcionalmente al menos el 50% en peso de las perlas se retienen en un tamiz de 1000 μm . Opcionalmente al menos el 10% en peso de las perlas se retienen en un tamiz de 850 μm .

[0033] De esta manera, por ejemplo, la distribución se puede caracterizar por el 0% de las perlas retenidas en un tamiz de 1700 μm y menos del 5% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1400 μm y aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1180 μm y luego aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% (o aproximadamente el 55% a aproximadamente el 65%) en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1000 μm y luego aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 850 μm .

[0034] En otra forma de realización, la distribución de tamaños de perlas se puede caracterizar por un tamaño de partícula media en un rango de aproximadamente 850 μm a aproximadamente 1180 μm .

[0035] La partícula central en perla puede comprender uno o varios excipientes. En un tipo de forma de realización, los excipientes pueden incluir uno o varios rellenos, aglutinantes y tensioactivos. Otros ingredientes opcionales pueden incluir, pero sin limitación, deslizantes, lubricantes, disgregantes, agentes hinchantes y antioxidantes.

[0036] Los rellenos incluyen, pero sin limitación, lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, celulosa microcristalina, celulosa microfina, manitol, sorbitol, hidrógeno-fosfato de calcio, silicato de aluminio, sílice amorfa y cloruro de sodio, almidón y fosfato de calcio dibásico dehidrato. En un tipo de forma de realización, el relleno no es soluble en agua, a pesar de que pueda absorber agua. En un tipo de forma de realización, el relleno es un asistente de esferonización. Los asistentes de esferonización pueden incluir uno o varios de crospovidona, carragenano, quitosano, ácido pectínico, glicéridos, β -CD, derivados celulósicos, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, poliplasdon crospovidona y óxido de polietileno. En una forma de realización, el relleno incluye celulosa microcristalina.

[0037] Los aglutinantes incluyen, pero sin limitación, éteres de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, por ejemplo, hipromelosa 2910, METHOCEL E), carboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, acacia, tragacanto, gelatina, polivinilpirrolidona (povidona), polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, celulosa microcristalina y
5 hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. En una forma de realización, los aglutinantes se seleccionan de aglutinantes húmedos. En un tipo de forma de realización, el aglutinante se selecciona de éteres de celulosa, por ejemplo, hipromelosa.

[0038] Los tensioactivos incluyen, pero sin limitación, tensioactivos aniónicos, que incluyen laurilsulfato sódico, desoxicolato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y
10 estearilfumarato sódico, tensioactivos no iónicos, que incluyen éteres de polioxietileno y polisorbato 80 y tensioactivos catiónicos, que incluyen compuestos de amonio cuaternario. En una forma de realización, el tensioactivo se selecciona de tensioactivos aniónicos, por ejemplo, laurilsulfato sódico.

[0039] Los disgregantes incluyen, pero sin limitación, almidón, carboximetilcelulosa
15 sódica reticulada, carmelosa sódica, carmelosa cálcica, polivinilpirrolidona reticulada y glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilalmidón.

[0040] Los deslizantes incluyen, pero sin limitación, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de calcio,
20 dióxido de silicio fumante, carbonato de magnesio, laurilsulfato de magnesio, estearato de aluminio, ácido esteárico, ácido palmítico, cetanol, estearol y talco.

[0041] Los lubricantes incluyen, pero sin limitación, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio y talco siliconado.

[0042] La cantidad de base libre de cisteamina en la partícula central puede ser de
25 al menos el 10% en peso o de al menos el 15% en peso o de al menos el 20% en peso o de al menos el 25% en peso o de al menos el 30% en peso. Por ejemplo, la cantidad de bitartrato de cisteamina puede ser de al menos el 50% en peso o de al menos el 55% en peso o de al menos el 60% en peso o de al menos el 65% en peso o de al menos el 70% en peso o de al menos el 75% en peso o de al menos el 80% en
30 peso o de al menos el 85% en peso de la partícula central, por ejemplo, en un rango de aproximadamente el 60% en peso a aproximadamente el 90% en peso o de aproximadamente el 65% en peso a aproximadamente el 85% en peso. Se entiende que cualquiera y todos los rangos que incluyen estos valores como puntos finales son contemplados, por ejemplo, al menos aproximadamente el 15% en peso a
35 aproximadamente el 90% en peso o al menos aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 85% en peso o al menos aproximadamente el 30% en peso a aproximadamente el 85% en peso o al menos aproximadamente el 50% en peso a aproximadamente el 90% en peso. Cuando la dosis de base libre de cisteamina puede ser de hasta aproximadamente 2 g/m²/día y la cantidad de base libre es relativamente

pequeña en comparación con el peso molecular de las sales (por ejemplo, la sal de bitartrato), se prefiere que la partícula central tenga la mayor cantidad de ingrediente activo posible mientras permite la creación y el procesamiento de partículas centrales.

[0043] La cantidad de relleno en la partícula central no está limitada en particular.

5 En formas de realización, la cantidad de relleno (por ejemplo, celulosa microcristalina) puede estar en un rango de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 30% en peso o de aproximadamente el 16% en peso a aproximadamente el 23% en peso o de al menos el 19% en peso o de al menos el 19,5% en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 20% en peso.

10 **[0044]** La cantidad de aglutinante en la partícula central no está limitada en particular. En formas de realización, la cantidad de aglutinante (por ejemplo, hipromelosa) puede estar en un rango de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 10% en peso o de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 8% en peso o de aproximadamente el 4% en peso a
15 aproximadamente el 6% en peso, por ejemplo, aproximadamente el 5% en peso.

[0045] La cantidad de tensioactivo, por ejemplo, como un asistente de procesamiento, en la partícula central no está limitada en particular. En formas de realización, la cantidad de tensioactivo (por ejemplo, celulosa microcristalina) puede estar en un rango de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 1% en
20 peso o de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 0,8% en peso o aproximadamente el 0,4% en peso a aproximadamente el 0,6% en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% en peso.

[0046] El material de membrana entérico (gastroresistente), por ejemplo, polímero, puede ser uno que se disolverá en jugos intestinales a un nivel de pH mayor que el del
25 estómago, por ejemplo, un pH de más que 4,5, tales como dentro del intestino delgado y, en consecuencia, permite la liberación de la sustancia activa en las regiones del intestino delgado y sustancialmente no en la parte superior del tracto gastrointestinal. En un tipo de forma de realización, el material entérico comienza a disolverse en una solución acuosa a pH de entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 5,5. En otro
30 tipo de forma de realización, el material entérico se disuelve rápidamente en una solución acuosa a pH de aproximadamente 5. En otro tipo de forma de realización, el material entérico rápidamente se disuelve en una solución acuosa a pH de aproximadamente 5,5.

[0047] Por ejemplo, los materiales sensibles al pH no se someterán a una disolución significativa hasta que la forma de dosificación se haya vaciado del estómago. El pH
35 del intestino delgado aumenta de forma gradual de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5 en el bulbo duodenal a aproximadamente 7,2 en las porciones distales del intestino delgado (íleo). A fin de proporcionar una disolución predecible correspondiente al tiempo de tránsito del intestino delgado de aproximadamente 3

horas (por ejemplo, 2-3 horas) y permitir una liberación reproducible dentro, la membrana debería comenzar a disolverse dentro del rango de pH del duodeno y continuar disolviéndose en el rango del pH dentro del intestino delgado. En consecuencia, la cantidad (espesor) de la membrana entérica deberá ser suficiente para disolverse sustancialmente durante el tiempo de tránsito de aproximadamente tres horas dentro del intestino delgado (por ejemplo, el intestino delgado proximal y medio).

[0048] Los materiales entéricos (gastrorresistentes) pueden incluir, pero sin limitación, uno o varios de los siguientes: polivinilpirrolidona reticulada; polivinilpirrolidona no reticulada; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de celulosa; acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-trimelitato de celulosa; acetato-ftalato de almidón; acetato-ftalato de polivinilo; carboximetilcelulosa; ftalato de metilcelulosa; succinato de metilcelulosa; ftalato-succinato de metilcelulosa; semiéster de ácido ftáltico de metilcelulosa; succinato de etilcelulosa; carboximetilamida; copolímero de metacrilato de potasio-divinilbenceno; alcoholes polivinílicos; polioxietilenglicoles; polietilenglicol; alginato sódico; galactomanona; carboxipolimetileno; carboximetilalmidón sódico; copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico con un monómero seleccionado de los siguientes: metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de decilo, metacrilato de laurilo, metacrilato de fenilo, acrilato de metilo, acrilato de isopropilo, acrilato de isobutilo o acrilato de octadecilo, por ejemplo, EUDRAGIT series L y S, que incluye L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12,5 y S 12,5, disponibles de Evonik Industries; acetato de polivinilo; grasas; aceites; ceras; alcoholes grasos; goma laca; zeína; gluten; copolímero de acrilato de etilo-anhídrido de ácido maleico; copolímero de anhídrido de ácido maleico-éter vinilmetílico; copolímero de estireno-ácido maleico; 2-etil-hexil-acrilato de anhídrido de ácido maleico; copolímero de ácido crotónico-acetato de vinilo; copolímero de ácido glutamínico/éster de ácido glutámico; carboximetiletilcelulosa glicerol mono-octanoato; poliarginina; poli(etileno); poli(propileno); poli(óxido de etileno); poli(tereftalato de etileno); poli(éster vinilisobutílico); poli(cloruro de vinilo); y poliuretano. También se puede usar una combinación de materiales entéricos. En una forma de realización, el material entérico rápidamente se disuelve a pH 5,5 y más, para proporcionar una disolución más rápida en el intestino superior. Por ejemplo, el material entérico se puede seleccionar de un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo y un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo. Por ejemplo, un polímero entérico es poli(ácido metacrílico co-acrilato de etilo)1:1 (EUDRAGIT L 30 D-55 y EUDRAGIT L100-55).

[0049] Los ejemplos de algunos recubrimientos entéricos se revelan en la patente

U. S. N.º 5.225.202, que incluye cera de abejas y monoestearato de glicerilo; cera de abejas, goma laca y celulosa; y alcohol cetílico, masilla y goma laca, así como goma laca y ácido esteárico (patente U. S. N.º 2.809.918); acetato de polivinilo y etilcelulosa (patente U.S. N.º 3.835.221); y copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit L30D) (F. W. Goodhart et al., Pharm. Tech., pp. 64-71, abril de 1984); copolímeros de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico (Eudragits) o un copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico con contenido de estearatos metálicos (Mehta et al., patentes U.S. Nros. 4.728.512 y 4.794.001). Estos recubrimientos comprenden mezclas de grasas y ácidos grasos, goma laca y derivados de goma laca y los ftalatos de ácidos de celulosa, por ejemplo, aquellos que tienen un contenido de carboxilo libre. Ver también Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980) en las páginas 1590-1593 y Zeitova et al. (patente U.S. N.º 4.432.966), para descripciones de composiciones de recubrimiento entérico apropiadas.

[0050] Uno o varios plastificantes se pueden añadir a polímeros entéricos a fin de aumentar su flexibilidad y reducir fragilidad, tal como se sabe en el arte. Los plastificantes apropiados son conocidos en el arte e incluyen, por ejemplo, citratos de butilo, citrato de trietilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, PEGs (por ejemplo, PEG 6000), citrato de acetiltrietilo y triacetina. En un tipo de forma de realización, el plastificante es citrato de trietilo. Si bien algunos materiales entéricos son flexibles y no requieren la adición de plastificantes, los polímeros más frágiles (por ejemplo, tipos Eudragit L/S, Eudragit RL/RS y Eudragit FS 30 D) se benefician de los plastificantes, por ejemplo, en el rango del 5% en peso al 30% en peso en base a la masa polimérica seca, por ejemplo, aproximadamente el 8% en peso a aproximadamente el 12% en peso de citrato de trietilo con poli(ácido metacrílico coacrilato de etilo) 1:1.

[0051] También se pueden añadir uno o varios agentes antiadherentes a una mezcla de recubrimiento entérico a fin de reducir la adhesividad de la película y evitar la aglomeración, tal como se sabe del arte. Los agentes antiadherentes incluyen talco y monoestearato de glicerilo, sílice fumante (por ejemplo, AEROSIL 200), sílice precipitado (por ejemplo, SIPERNAT PQ) y estearato de magnesio, por ejemplo. Los agentes antiadherentes se pueden usar en cualquier cantidad apropiada, por ejemplo, en un rango de aproximadamente el 10% en peso al 100% en peso en base a la masa polimérica seca o aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 50% en peso o aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 30% en peso o aproximadamente el 15% en peso a aproximadamente el 30% en peso. Por ejemplo, en una forma de realización, la cantidad de talco está en un rango del 15% en peso a aproximadamente el 30% en peso, en base a la masa polimérica seca.

[0052] Uno o varios tensioactivos también se pueden añadir a una mezcla de recubrimiento entérico a fin de mejorar la humectabilidad del sustrato y/o estabilizar las

suspensiones, como se conoce en el arte. Los tensioactivos incluyen Polisorbato 80, monooleato de sorbitano y dodecilsulfato sódico, por ejemplo.

[0053] La membrana entérica se puede formar pro medio de cualquier proceso apropiado. Los procesos de recubrimiento incluyen recubrimiento en bandeja, 5 recubrimiento en lecho fluido y recubrimiento en seco (por ejemplo, recubrimiento seco por calor y recubrimiento seco electrostático), por ejemplo. El recubrimiento en bandeja y el recubrimiento en lecho fluido usando solvente son procesos bien establecidos. En el recubrimiento líquido, el material entérico y excipientes opcionales (por ejemplo, pigmentos, plastificantes, agentes antiadherentes) se mezclan en un 10 solvente orgánico o agua para formar una solución o dispersión. La solución o dispersión de recubrimiento se pulveriza en formas de dosificación sólidas en un recubridor en bandeja o un secador de lecho fluido y se seca con aire caliente. Por ejemplo, en un proceso de recubrimiento en lecho fluido Wurster, el fluido de recubrimiento se pulveriza desde la base del aparato de lecho fluido, mientras que en 15 una alternativa, el fluido de recubrimiento se aplica por pulverización superior y en otra alternativa, se aplica pulverización tangencial.

[0054] La cantidad de material entérico aplicado es suficiente para lograr una resistencia deseada a ácidos y características de liberación. Por ejemplo, en una forma de realización, la cantidad de membrana entérica será suficiente para cumplir 20 con los requerimientos de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <711> (USP 36-NF 31) para formas de dosificación de liberación retardada, no liberando el 10,0% en peso de fármaco después de 2 horas en HCl 0,1 N. En otro aspecto, la formulación será suficiente para liberar al menos el 80% de la sustancia activa en 20 minutos en solución tamponante de pH 6,8, por ejemplo, usando el método de disolución de la 25 sección USP 36-NF 31 <711>.

[0055] En un tipo de forma de realización, la membrana entérica está presente en una cantidad en un rango de aproximadamente el 20% al 40% o el 25% a aproximadamente el 35% tal como se mide por el aumento de peso en comparación con los núcleos de partícula no recubiertos o en un rango de aproximadamente el 25% 30 a aproximadamente el 31% de aumento de peso o aproximadamente el 27% a aproximadamente el 31% de aumento de peso o aproximadamente el 28,5% a aproximadamente el 31% de aumento de peso, en base al peso de los núcleos de partícula sin recubrir.

[0056] Las perlas con membrana entérica pueden ser clasificadas (por ejemplo, por 35 medio de tamización) hasta un tamaño de partícula deseado. En formas de realización, el rango de tamaño de partícula puede ser cualquier rango de tamaño de partícula o combinación de ellos descritos con anterioridad en conexión con las partículas centrales. En un tipo de forma de realización, el rango del tamaño de partícula será el mismo que el rango de tamaño de partícula de las partículas centrales

no recubiertas. Por ejemplo, las perlas se pueden tamizar de modo tal que el 5% o menos de las partículas centrales en perla en peso se retengan en un tamiz de malla N.º 12 (1,68 mm) y el 10% o menos en peso de pase por un tamiz de malla N.º 20 (0,84 mm).

- 5 **[0057]** El lubricante adicional (deslizante, agente antiadherente) se puede añadir a las perlas recubiertas en forma de polvo. Los agentes antiadherentes incluyen talco, monoestearato de glicerilo, sílice fumante (por ejemplo, AEROSIL 200) y sílice precipitada (por ejemplo, SIPERNAT PQ), por ejemplo. Por ejemplo, se puede añadir talco en polvo a las perlas recubiertas, por ejemplo, en una cantidad del 0,1% en peso
10 a aproximadamente el 1% en peso en base al peso de la perla total.

- [0058]** La formulación puede incluir una cubierta de cápsula en la que se disponen las perlas. Se conocen cubiertas de cápsula blandas y duras. En una forma de realización, la cubierta de cápsula es una cubierta de cápsula dura, por ejemplo, una cubierta de cápsula de gelatina o una cubierta de cápsula durante a base de
15 vegetales.

- [0059]** De esta manera, por ejemplo, un tipo de forma de realización que combina varias de las características descritas con anterioridad incluye una forma de dosificación farmacéutica que incluye una pluralidad de perlas de cisteamina, en donde las perlas incluyen una partícula central que comprende bitartrato de
20 cisteamina, un relleno (opcionalmente celulosa microcristalina), un aglutinante (opcionalmente hipromelosa) y una membrana entérica (opcionalmente Eudragit L30 D-55) que rodea el núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas en un rango de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,5 mm, en donde la membrana entérica está presente en una
25 cantidad en un rango de aproximadamente el 20% a aproximadamente 40% en base al peso de las partículas centrales en perla y en donde las perlas se disponen en una cubierta de cápsula.

[0060] Farmacocinética

- [0061]** Como se mencionó con anterioridad, la forma de dosificación se puede
30 diseñar ventajosamente para tener una o varias características farmacocinéticas, por ejemplo, en seres humanos.

- [0062]** En una forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por una T_{máx} media después de la dosis oral, en ayunas, de más de 75 minutos o de al menos 110 minutos o de al menos 2 horas o de al menos 3 horas o en
35 un rango de aproximadamente 2,2 horas a aproximadamente 3,48 horas o de aproximadamente 2,22 horas a aproximadamente 3,34 horas o de aproximadamente 2,78 horas o una T_{máx} en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal T_{máx} de referencia.

- [0063]** En otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica se

caracteriza por una $C_{\text{máx}}$ media después de la dosis oral, en ayunas, en un rango de aproximadamente 22,16 $\mu\text{mol/L}$ a aproximadamente 34,63 $\mu\text{mol/L}$ o de aproximadamente 22,16 $\mu\text{mol/L}$ a aproximadamente 33,24 $\mu\text{mol/L}$ o de aproximadamente 22,7 $\mu\text{mol/L}$, normalizada en una dosis de 450 mg o una $C_{\text{máx}}$ en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal $C_{\text{máx}}$ de referencia. En otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por una $C_{\text{máx_D}}$ promedio después de la dosificación oral en un rango de aproximadamente 0,004 a aproximadamente 0,006 mg/L/mg.

[0064] En otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por una AUC media (0-6 horas) después de la dosis oral, en ayunas, en un rango de aproximadamente 60,74 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a aproximadamente 94,91 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o de aproximadamente 60,74 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a aproximadamente 91,12 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o de aproximadamente 75,93 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, normalizado a una dosis de 450 mg o una AUC bioequivalente (0-6 horas) en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal AUC de referencia (0-6 horas). En otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por una AUC media (0-12 horas) después de la dosificación oral en un rango de aproximadamente 79,41 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a aproximadamente 124,08 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o de aproximadamente 79,41 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a aproximadamente 119,11 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o de aproximadamente 99,26 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, normalizado a una dosis de 450 mg o una AUC bioequivalente (0-12 horas) en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal AUC de referencia (0-12 horas). En otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por una AUC media (0-inf_D) después de la dosificación oral en un rango de aproximadamente 0,86 min $\cdot\text{mg/L/mg}$ a aproximadamente 1,35 min $\cdot\text{mg/L/mg}$ o de aproximadamente 0,86 min $\cdot\text{mg/L/mg}$ a aproximadamente 1,3 min $\cdot\text{mg/L/mg}$ o una AUC bioequivalente (0-inf_D) en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal AUC de referencia (0-inf_D).

[0065] En formas de realización de ejemplo, cualquiera de las formas de dosificación farmacéuticas descritas puede estar caracterizada por suministro de parámetros farmacocinéticos medios después de la dosis oral, en ayunas, de: $T_{\text{máx}}$ 183 $\pm$ 90 minutos, $C_{\text{máx}}$ 3,5 $\pm$ 1,7 mg/L, y/o AUC (0-inf_D) 1,08 $\pm$ 0,46 min $\cdot\text{mg/L/mg}$ o una $T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ o AUC bioequivalentes en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal parámetro de referencia.

[0066] En formas de realización de ejemplo, cualquiera de las formas de dosificación farmacéuticas descritas puede estar caracterizada por suministro de parámetros farmacocinéticos medios después de la dosificación oral de toda la cápsula, en ayunas, de: $T_{\text{máx}}$ 194 $\pm$ 38 minutos, $C_{\text{máx}}$ 2,3 $\pm$ 0 mg/L, y/o AUC (0-inf_D) 0,84 $\pm$ 0,19 min $\cdot\text{mg/L/mg}$ o una $T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ o AUC bioequivalente en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal parámetro de referencia; y/o parámetros farmacocinéticos medios después de la dosificación oral de las perlas, enriquecidas

con jugo de manzana, de: $T_{\text{máx}} 190 \pm 61$ minutos, $C_{\text{máx}} 2,3 \pm 0,7$ mg/L, y/o AUC (0-inf_D) $0,85 \pm 0,21$ min*mg/L/mg o una $T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ o AUC bioequivalente en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal parámetro de referencia.

[0067] En otra forma de realización, la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por ser bioequivalente cuando se administra por vía oral, en ayunas, en una cubierta de cápsula dura en comparación con las perlas administradas por vía oral, en ayunas, sin una cubierta de cápsula. Por ejemplo, la forma de dosificación farmacéutica puede estar caracterizada por la forma de dosificación cuando se administra por vía oral en una cubierta de cápsula dura que exhibe una $C_{\text{máx}}$ en un rango del 80% al 125% o 80% al 120%, de $C_{\text{máx}}$ exhibida por las perlas administradas por vía oral sin una cubierta de cápsula. En otra forma de realización, la forma de dosificación puede ser caracterizada por la forma de dosificación cuando se administra por vía oral en una cubierta de cápsula dura que exhibe una AUC (0-12 h) o AUC (0-inf) en un rango del 80% al 125% o 80% al 120%, de la exhibida por las perlas administradas por vía oral sin una cubierta de cápsula, respectivamente. En una forma de realización, tanto la $C_{\text{máx}}$ como la AUC están dentro de los rangos de tolerancia recién descritos.

[0068] Pureza

[0069] En un tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente. En otras formas de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 12 meses almacenamiento a 25 °C y 40% de humedad relativa (RH), opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente. En otro tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 18 meses de almacenamiento a 25 °C y 40% de RH opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente. En otro tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 24 meses de almacenamiento a 25 °C y 40% de RH opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente. En otro tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 30 meses de almacenamiento o más, a 25 °C y 40% de RH opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente. Los ejemplos de HPLC apropiada en ensayos en fase inversa se describen en la presente.

[0070] En otro tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 12 meses de almacenamiento a 25 °C y 60% de RH, opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente. En otro tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 18 meses de almacenamiento a 25 °C y 60% de RH, opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente. En otro tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 24 meses almacenamiento o more, a 25 °C y 60% de RH, opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente.

[0071] En otro tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C y 75% de RH, opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente. En otro tipo de forma de realización, la forma de dosificación se caracteriza por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después de 6 meses de almacenamiento a 40 °C y 75% de RH, opcionalmente tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente.

[0072] Cualquiera de las formas de realización anteriores también se puede caracterizar por tener menos del 8% en peso de sustancias relacionadas totales (impurezas) en base a la cantidad de cisteamina, en las condiciones y tiempos de almacenamiento descritos en base a HPLC en fase inversa con detección UV, tal como se describe en la presente.

[0073] Método de preparación

[0074] También se contempla un método para la preparación de una forma de dosificación de acuerdo con la descripción en la presente, que incluye recubrimiento una partícula central que comprende cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente con un polímero entérico para formar la membrana entérica.

[0075] La partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede formar por medio de un proceso apropiado. En una forma de realización, la partícula central se forma por granulación de una mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente y molienda a un rango de tamaño de partícula deseado. En otra forma de realización, la partícula central se puede formar por extrusión y esferonización de una

mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente. Los procesos de granulación pueden incluir granulación en lecho fluido, granulación por vía húmeda, granulación por fusión en caliente y congelamiento por pulverización, por ejemplo. Otros procesos incluyen compactación por pegado y rodillos. Como se sabe en el arte, las mezclas que se han de granular se pueden mezclar primero en seco. Los ingredientes secos mezclados en seco se pueden mezclar con agua antes de la extrusión.

[0076] Se halló que la extrusión y la esferonización de una mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente pueden proporcionar partículas centrales deseables con una distribución de tamaños de partículas tal como se describe en la presente y una o varias otras propiedades deseables. El bitartrato de cisteamina se oxida en aire y en agua y con calor. De esta manera, tiempos cortos de procesamiento pueden llevar a un producto más estable. Por ejemplo, la reducción de la cantidad de esferonización reduce la cantidad de fricción y calor relacionado. Por ejemplo, la reducción de la cantidad de tiempo al que el producto está expuesto al aire (ya sea en el estado de humedad y/o antes del empaquetamiento) también reduce la cantidad de oxidación. Por otro lado, el procesamiento rápido por extrusión y esferonización puede llevar a un producto de baja calidad, por ejemplo, al tener una fracción grande de los núcleos de pellet que caen fuera de un rango del tamaño de partícula deseado. La cantidad de humedad absorbida por ayudas de esferonización (que no se produce inmediatamente, sino en lugar de ello en el tiempo) influye sobre las características de esferonización de las perlas. Conforme a ello, se determinó que el contenido de humedad de la masa húmeda, el tiempo de mantenimiento en húmedo relacionado para hinchar las asistencias de esferonización y el tiempo de esferonización son parámetros que se pueden optimizar para lograr tanto un buen rendimiento de productos, por ejemplo, en un rango de tamaño de partículas descrito en la presente, mientras mantiene una buena estabilidad, por ejemplo, no más del 5% en peso de cistamina en base a la cantidad de cisteamina, tal como se describe en la presente.

[0077] Conforme a ello, en una forma de realización el contenido de humedad de la mezcla de granulación, antes de secar, está en un rango de aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 40% en peso o del 25% en peso a aproximadamente el 35% en peso o de aproximadamente el 28% en peso a aproximadamente el 32% en peso o al menos aproximadamente el 28% en peso o al menos aproximadamente el 28,5 o de al menos aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 40% en peso o de al menos aproximadamente el 25% en peso a aproximadamente el 35% en peso o de al menos aproximadamente el 27% en peso a aproximadamente el 31% en peso o de al menos aproximadamente el 28,5% en peso a aproximadamente el 31% en peso.

5 [0078] La masa húmeda se puede mantener durante un período de tiempo antes de extrusión, por ejemplo, a fin de permitir la ayuda de esferonización para hincharse con fluido de granulación. El tiempo de mantenimiento puede ser de al menos 15 minutos, de al menos 30 minutos, de al menos 45 minutos o de al menos 60 minutos, por ejemplo. El tiempo de mantenimiento puede estar en un rango de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 120 minutos o de aproximadamente 30 minutos a 100 minutos o de 60 minutos a 90 minutos, por ejemplo.

10 [0079] Como se describió con anterioridad en conexión con la descripción de las partículas centrales, el método puede incluir una etapa de clasificación (por ejemplo, por tamización) de las partículas centrales antes del recubrimiento entérico, para retener partículas en un rango de tamaño predeterminado, por ejemplo, tamaños en un rango de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,8 mm o de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,5 mm o de aproximadamente 0,8 mm a aproximadamente 1,7 mm o cualquier rango descrito con anterioridad en conexión con las partículas centrales.

15 [0080] Como se describió con anterioridad en conexión con la descripción de las perlas, el método puede incluir una etapa de clasificación (por ejemplo, por tamización) de las perlas después del recubrimiento entérico, para retener partículas en un rango de tamaño predeterminado, por ejemplo, tamaños en un rango de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,8 mm o de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,5 mm o de aproximadamente 0,8 mm a aproximadamente 1,7 mm o cualquier rango descrito en la presente en conexión con las partículas centrales.

25 [0081] En un proceso de extrusión y esferonización, se pueden emplear las siguientes características opcionales, de forma individual o en una o varias combinaciones. El agua se puede usar como un agente de granulación. La celulosa microcristalina se puede usar en las partículas centrales como una asistencia de esferonización. Se puede incluir hipromelosa en las partículas centrales como un aglutinante. El tamaño de tamiz de extrusión puede ser de 1,0 mm. La placa de fricción del esferonizador puede ser cuadrículada. La placa de fricción del esferonizador puede ser cuadrículada con un paso cuadrado de al menos 3 mm o más de 3 mm o al menos 4 mm o más de 4 mm o en un rango de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 7 mm o de aproximadamente 5 mm. El tiempo de esferonización puede ser de menos de aproximadamente 5 minutos o menos de aproximadamente 4 minutos o menos de aproximadamente 3 minutos o menos de aproximadamente 2 minutos o de hasta 1 minuto. Las partículas esferonizadas pueden incluir partículas no esféricas (es decir, formas irregulares), por ejemplo, una de sus fracciones sustanciales, por ejemplo, al menos el 20% en peso o al menos el 30% en peso o al menos el 40% en peso o al menos el 50% en peso o al menos el 60% en peso o al menos el 70% en peso.

[0082] Las perlas y/o cápsulas rellenas se pueden almacenar con un desecante.

Las perlas y/o cápsulas rellenas se pueden almacenar con un absorbedor de oxígeno.

[0083] Por ejemplo, una forma de realización del método que combina varios de los parámetros descritos con anterioridad incluye un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica que incluye perlas de cisteamina, que incluye la
5 formación de una masa húmeda que comprende bitartrato de cisteamina y un excipiente, opcionalmente celulosa microcristalina, con un contenido de humedad en un rango de en un rango de aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 40% en peso, extrusión y esferonización de la masa húmeda que incluye bitartrato de cisteamina y excipiente para preparar partículas centrales, la clasificación de las
10 partículas centrales hasta un rango de tamaño de partícula objeto, opcionalmente 0,7 mm a 2,5 mm, recubrimiento las partículas centrales clasificadas con un polímero entérico para formar que incluye perlas que comprenden una partícula central y una membrana entérica y clasificar las partículas en perla hasta un rango de tamaño de partícula objeto, opcionalmente de 0,7 mm a 2,5 mm.

15 **[0084]** Uso / Administración

[0085] Para administrar la forma de dosificación, se puede usar un peso total en el rango de aproximadamente 100 mg a 1000 mg (en base a la base libre). La forma de dosificación se puede administrar por vía oral a un paciente que sufre de una
20 condición para la que se indica una cisteamina, incluyendo, pero sin limitación, cistinosis y otras enfermedades metabólicas y neurodegenerativas que incluyen enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, síndrome de Rett y otras, usar como radical libre y radioprotectores y como agentes hepatoprotectores. En cualquier método descrito en la presente, se contempla el tratamiento de seres humanos. Las composiciones de la
25 descripción se pueden usar en combinación con otras terapias útiles para tratar cistinosis y enfermedades y trastornos neurodegenerativos. Por ejemplo, la terapia de indometacina (Indocid® o Endol®) es un antiinflamatorio usado para tratar artritis reumatoidea y lumbago, pero se puede usar para reducir la pérdida de agua y orina electrolítica. En niños con cistinosis, la indometacina reduce el volumen de orina y, en
30 consecuencia, el consumo de líquido en aproximadamente el 30%, a veces a la mitad. En la mayoría de los casos, se asocia con una mejora del apetito. El tratamiento con indometacina es seguida en general por varios años.

[0086] Otras terapias se pueden combinar con los métodos y composiciones de la descripción para tratar enfermedades y trastornos que se atribuyen o resultan de
35 cistinosis. La pérdida de fósforo por orina, por ejemplo, implica raquitismo y puede ser necesaria para dar un suplemento de fósforo. La carnitina se pierde en orina y los niveles en sangre son bajos. La carnitina permite usar la grasa en los músculos para proporcionar energía. La suplementación hormonal a veces es necesaria. A veces la glándula tiroides no producirá suficientes hormonas tiroideas. Esto se da como tiroxina

(gotas o comprimidos). El tratamiento con insulina a veces es necesario si aparece diabetes, cuando el páncreas no produce suficiente insulina. Estos tratamientos se han vuelto raramente necesarios en niños tratados con cisteamina, dado que el tratamiento protege la tiroides y el páncreas. Algunos niños adolescentes requieren un tratamiento de testosterona si la pubertad es tardía. La terapia con hormona de crecimiento se puede indicar si el crecimiento no es suficiente a pesar de un buen equilibrio hidroelectrolítico. Conforme a ello, estas terapias se pueden combinar con las composiciones y los métodos revelados en la presente.

5 [0087] La eficacia de un método o composición de la descripción se puede evaluar por medición de concentraciones leucocíticas de cistina. El ajuste de la dosis y la
10 terapia se puede hacer por medio de un especialista médico, por ejemplo, de acuerdo con la concentración de cistina en leucocitos y la capacidad de tolerar el fármaco. Las terapias adicionales que incluyen el uso de omeprazol (Prilosec®) pueden reducir efectos colaterales de la administración de cisteamina, tales como dolor abdominal,
15 acidez, náuseas, vómitos y anorexia, que pueden resultar de hipersecreción de ácido gástrico inducida por cisteamina, por ejemplo.

[0088] Además, diversos profármacos se pueden “activar” por uso de la cisteamina recubierta entéricamente. Los profármacos son farmacológicamente inertes, en sí no trabajan en el organismo, sino que una vez que se absorbieron, se descomponen el
20 profármaco. El enfoque de profármaco se usó exitosamente en una cantidad de áreas terapéuticas que incluyen tratamiento con antibióticos, antihistaminas y úlcera. La ventaja de uso de profármacos es que el agente activo está químicamente camuflado y no se libera agente activo hasta que el fármaco haya salido del intestino y haya pasado a las células del organismo. Por ejemplo, una cantidad de profármacos utilizan
25 enlaces S—S. Los agentes de reducción débiles, tales como cisteamina, reducen estos enlaces y liberan el fármaco. Conforme a ello, las composiciones de la descripción son de utilidad en combinación con profármacos para la liberación del fármaco en el tiempo. En este aspecto, un profármaco se puede administrar después de la administración de una composición de cisteamina entéricamente recubierta de la
30 invención (en un tiempo deseado) para activar el profármaco.

EJEMPLOS

[0089] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

35 **Ejemplo 1 – Producción de perlas**

[0090] Se trituraron bitartrato de cisteamina y excipientes (celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato sódico) a través de Comil equipado con un tamiz de 0,094” (2,3876 mm) que opera a 500 RPM. La cantidad de cada ingrediente (por 75 mg de cápsula de cisteamina) es bitartrato de cisteamina 258 mg +/- 37,0 mg; celulosa

microcristalina 67,1 mg +/- 9,6 mg; hipromelosa 17,2 mg +/- 2,5 mg; y laurilsulfato
sódico 1,75 mg +/- 0,25 mg. El bitartrato de cisteamina se pasó a través de Comil
primero seguido por los excipientes (hipromelosa 2910-5, laurilsulfato sódico y
celulosa microcristalina). bitartrato de cisteamina y los excipientes se mezclaron en
5 seco durante aproximadamente 15 minutos. Si bien se mezcla en una velocidad
nominal de 47 rpm, se añadió lentamente agua purificada (adición en
aproximadamente 4 minutos) en los componentes mezclados. Después de la adición
de agua, la mezcla húmeda se mezcló durante un minuto adicional durante un total de
5 minutos.

10 **[0091]** Una muestra de la mezcla húmeda se recolectó y el contenido de humedad
se determinó por pérdida de secado (LOD). La masa húmeda se descargó en
tambores de fibra recubiertos con polietileno y se mantuvo durante 60-90 minutos
antes de la extrusión/esferonización.

15 **[0092]** La masa húmeda granulada se cargó en un extrusor NICA equipado con un
tamiz de 1,0 mm a una velocidad de alimentador de 100 RPM de consigna y se
extruyó a una velocidad nominal de 55 RPM (50-60 RPM). El producto extruido se
esferonizó inmediatamente usando un esferonizador NICA equipado con placas de
fricción cuadrículadas de 5,0 mm. La esferonización se realizó a una velocidad objeto
de 625 RPM (500-700 RPM) durante 40-60 segundos. Las partículas se recolectaron
20 en tambores de fibra recubiertos con polietileno dobles y se almacenaron a
temperatura ambiente para posterior procesamiento.

[0093] Las partículas húmedas se secaron en un secador de lecho fluido Niro con
una temperatura de aire de entrada consignada de 70 °C (60-80 °C). El secado se
completó cuando el contenido de humedad de partículas no picadas alcanzó $\leq 1,0\%$
25 p/p por LOD. El muestreo de las partículas comenzó cuando la temperatura de aire de
salida alcanzó aproximadamente 50 °C y continuó hasta el criterio de aceptación de
 $\leq 1,0\%$. Las partículas secas se transfirieron a tambores de fibra recubiertos con bolsas
de polietileno dobles y se almacenaron a temperatura ambiente.

[0094] Las partículas secas se tamizaron a través de un tamiz de malla N.º 12 y un
30 tamiz de malla N.º 20. Las partículas que pasaron a través del tamiz N.º 12 y se
retuvieron en el tamiz N.º 20 se recolectaron como producto en recipientes recubiertos
con polietileno dobles con desecante y paquetes de absorbedor de oxígeno en el
revestimiento exterior. El producto recolectado se puede volver a pasar a través de
tamices, de ser necesario. Las partículas de tamiz mayor que N.º 12 y menor que N.º
35 20 no se retuvieron como producto para recubrimiento.

[0095] Una solución de recubrimiento entérico de Eudragit L30 D-55, citrato de
trietilo y talco en agua purificada se preparó en un tanque de mezcla equipado con un
mezclador de hélice y se colocó en equilibrio. Eudragit L 30 D-55 se añadió al tanque
de mezcla portátil a través de un tamiz de malla 60. La solución final se mezcló

durante un mínimo de de 30 minutos y se mezcló de forma continua durante el proceso de recubrimiento. En base a una cápsula de 75 mg de cisteamina, las cantidades de ingredientes de recubrimiento eran: Eudragit L30 D-55 66,2 mg +/- 9,5 mg; citrato de trietilo 6,65 mg +/- 0,95 mg; talc 15,3 mg +/- 2,2 mg.

- 5 **[0096]** Se cebaron líneas de pulverización que conectan el tanque de mezcla portátil con el secador de lecho fluido Niro. El equilibrio base se taró antes de iniciar el proceso de recubrimiento. La cantidad de solución de recubrimiento pulverizada se calculó como la cantidad requerida para incrementar el peso de partícula central en un 25%.
- 10 **[0097]** Las partículas centrales se cargaron en el secador de lecho fluido Niro equipado con un Precision Coater que pulveriza desde la parte inferior, 1,0 mm de boquilla, 30 mm de acelerador de remolino y 300 µm de bonete filtrante. Los parámetros de proceso de recubrimiento se proporcionan en la siguiente tabla.

Parámetro	Consigna	Rango
Volumen de aire de entrada	450 scfm	300-600 scfm
Temperatura del aire de entrada	60 °C	45 - 75 °C
Temperatura del producto	30 °C	25 - 45 °C
Tasa de pulverización de la solución	0,220 kg/minuto	0,200 – 0,240 kg/minuto
Presión de aire de atomización	36 psi	32-40 psi

- 15 **[0098]** Una vez aplicado el peso objeto de solución de recubrimiento (25% de peso de partícula seca), las perlas se pesaron para confirmar el aumento de peso de $\geq 25,0\%$. Si el peso no era de $\geq 25,0\%$ del peso de partícula no recubierta, se continuó el proceso de recubrimiento hasta alcanzar $\geq 25,0\%$.
- 20 **[0099]** Las perlas recubiertas se secaron a una consigna de temperatura de entrada de 45 °C (35 - 55 °C) y consigna de volumen de aire de entrada de 350 scfm (300-400 scfm) hasta que el LOD de las perlas recubiertas fuera de $\leq 2,0\%$ p/p. Una vez que se alcanzó el LOD, se apagó el calentamiento de aire de entrada y las perlas se hicieron circular a un volumen de entrada de aire de 300-400 scfm hasta que la temperatura del producto alcanzara no más de (NMT) 30 °C.
- 25 **[00100]** Se logró el aumento de peso de las perlas recubiertas secas se calculó para confirmar un aumento máximo de peso de $\leq 31,0\%$. La inspección visual confirmó que el espesor de la membrana entérica no era consistente perla a perla, pero, en lugar de ello, había una distribución de espesores de membrana entérica.
- 30 **[0100]** Las perlas recubiertas secas se tamizaron a través de un tamiz de malla N.º 12 y un tamiz de malla N.º 20 en secuencia. Las perlas que pasaron a través del tamiz de malla N.º 12 y se retuvieron en el tamiz de malla N.º 20 se recolectaron como producto en tambores de fibra recubiertos con polietileno dobles con un desecante y jarra de absorción de oxígeno en el revestimiento externo. El ensayo de análisis de malla que se puede llevar a cabo como un ensayo de proceso para confirmar las
- 35 perlas están dentro de los límites de: NMT al 5% se retienen en un tamiz de malla N.º

12 (1,68 mm) y NMT al 10% de pase por un tamiz de malla N.º 20 (0,84 mm). Si los resultados no están dentro de los límites, el producto se puede clasificar por retamizado hasta que los resultados del análisis de malla cumplan los límites especificados.

- 5 **[0101]** Las perlas recubiertas secas se lubricaron con talco antes de la encapsulación. Las perlas recubiertas se cargaron en un mezclador en V; se añadió talco en polvo a las perlas recubiertas (calculado como 0,5% p/p del peso en perlas recubiertas). Los contenidos se mezclaron durante un mínimo de cinco minutos. las perlas recubiertas lubricadas se transfirieron a tambores de fibra recubiertos con
- 10 polietileno dobles con desecante y paquetes de absorbedor de oxígeno en el revestimiento externo y se almacenaron a temperatura ambiente. Las perlas recubiertas lubricadas se usaron en la fabricación de cápsulas de 75 mg de tamaño 0 y cápsulas de 25 mg de tamaño 3. Un lote de perlas recubiertas se pueden llenar como un lote de 75 mg de potencia o se puede separar para llenar tanto 75 mg como
- 15 25 mg, por ejemplo.

- [0102]** Las cápsulas de gelatina dura de 75 mg se llenaron usando un encapsulador automatizado a una velocidad de 80 - 100 rpm hasta el peso de llenado blanco calculado para lograr 75 mg de base libre de cisteamina por cápsula. Las cápsulas de gelatina dura de 25 mg también se llenaron con un encapsulador automatizado a una
- 20 velocidad de 50-70 rpm. Las perlas se introdujeron en el proceso de encapsulación con una tolva.

Ejemplo 2 – Distribución del tamaño de partícula

- [0103]** Varios lotes de perlas recubiertas entéricas de bitartrato de cisteamina
- 25 producidas por medio de un proceso de extrusión y esferonización tal como se describe en la presente se analizaron respecto de la distribución del tamaño de partícula a través de tamizado analítico. Los resultados se tabularon más abajo.

	% retenido	% retenido	% retenido	% retenido
Tamaño de tamiz (µm)	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D
1700	0	0	0	0
1400	1,4	3,2	3,2	1,2
1180	19,5	25,7	26,7	20,3
1000	61,9	55,5	56	62
850	16,1	14,2	13,5	15,1
<850	1,2	1,4	0,6	1,4

Ejemplo 3 – Farmacocinética

- 30 **[0104]** Un estudio PK poblacional se realizó usando Cystagon® y perlas gastrorresistentes en cápsulas de bitartrato de cisteamina (CBGB) producidas de acuerdo con el método del Ejemplo 1 en la presente.

- [0105]** Las relaciones farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) según una

dosis simple de cápsulas CBGB se estudiaron primero en comparación con una dosis simple de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata en un estudio con 9 pacientes. Después de normalizar a una dosis de 450 mg, los niveles máximos en plasma $C_{\max}$, AUC 0-6 h y AUC 0-12 h (calculados directamente de los datos de niveles plasmáticos para CBGB y de la duplicación del valor AUC 0-6 h para la cisteamina de liberación inmediata para representar dos dosis) eran inferiores para CBGB ($27,70 \pm 14,99 \mu\text{mol/L}$, $75,93 \pm 39,22 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ y $99,26 \pm 44,21 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ respectivamente) que para el bitartrato de cisteamina liberación inmediata ($37,72 \pm 12,10 \mu\text{mol/L}$, $96,00 \pm 37,81 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ y $192,00 \pm 75,62 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, respectivamente. La farmacocinética de CBGB era consistente con una formulación de liberación retardada que muestra una $T_{\max}$ de $2,78 \pm 1,56$ h para cisteamina CBGB estaba moderadamente ligada a proteínas plasmáticas humanas, predominantemente con albúmina, con unión de proteína media de aproximadamente el 52%. La unión de proteína plasmática era independiente de la concentración respecto del rango de concentración logrado clínicamente con las dosis recomendadas.

[0106] Se llevaron a cabo estudios adicionales de la siguiente manera.

[0107] Estudio A de CBGB

[0108] Asignación de tratamiento con Cystagon®: una (1) muestra de predosis PD se recolectó al momento 0 (es decir, en un lapso de 15 minutos antes de la administración de la dosis de Cystagon® de la mañana), considerado como el tiempo de cisteamina / pico de cistina WBC después de la administración de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata (Cystagon®). Una (1) muestra de PD adicional se recolectó en un momento de la muestra que coincidía en tiempo de 1 de 3 PK de momentos de perfil de muestra (ya sea 2, 4 ó 6 horas) después de la dosis de Cystagon® de la mañana. Había seis muestras de PK plasmáticas asociadas recolectadas en el tiempo 0 (en un lapso de 15 minutos antes de la dosis de Cystagon® de la mañana); 30 minutos después de la dosis de Cystagon® de la mañana; y 1, 2, 4 y 6 horas (inmediatamente antes de la dosis de Cystagon® de la tarde)

[0109] Asignación del tratamiento en cápsulas de la invención: una (1) muestra de PD después de la dosis se recolectó a las 0,5 horas (30 minutos), considerado como el tiempo de cisteamina / pico de cistina WBC después de la administración de cápsulas de CBGB. Dos (2) muestras de PD adicionales se recolectaron en tiempos de muestra que coincidían con los tiempos de perfil de la muestra PK (ya sea 3, 4, 8, 10 ó 12 horas) después de la dosis de CBGB de la mañana. A fin de limitar el impacto de la autocorrelación, los tiempos de muestreo yuxtapuestos para pacientes tratados con CBGB no se debían tener en cuenta para la randomización. En consecuencia, los pacientes se aleatorizaron en uno de los siguientes seis pares de los puntos temporales de muestra: 3 y 8 horas, 3 y 10 horas, 3 y 12 horas, 4 y 8 horas, 4 y 10 horas, 4 y 12 horas. Había nueve muestras de PK en plasma asociadas en el tiempo 0

(en un lapso de 15 minutos antes de la dosis de CBGB de la mañana), 30 minutos, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de la dosis de CBGB de la mañana (inmediatamente antes de la dosis de CBGB de la noche).

5 **[0110]** Como se recomendó en el SmPC de Cystagon®, el alimento (comida o merienda) estaba disponible 30 minutos antes de recibir la dosis de la mañana y (de ser aplicable), el siguiente Q6H de la administración de Cystagon® y la dosis de la mañana y la administración Q12H de CBGB y (de ser aplicable) la siguiente dosis Q12H de CBGB. El Cystagon® se administró con agua y CBGB se administró con una bebida ácida. Los productos lácteos deberían haberse retenido 1 hora antes y después
10 de la dosificación de CBGB.

[0111] Estudio B de CBGB

[0112] La administración de cisteamina en voluntarios sanos en ayunas proporciona parámetros de PK muy estables de modo que era posible demostrar bioequivalencia entre administraciones de cápsulas de CBGB como un todo o como su contenido
15 enriquecido en alimentos sólo con 20 voluntarios sanos.

[0113] Los parámetros de PK de cisteamina se determinaron después de una dosis simple, primero en voluntarios sanos en ayunas, luego en pacientes en estado estable, usando los parámetros modelo obtenidos con voluntarios sanos como parámetros de partida para los modelos en pacientes. El modelo farmacocinético de cisteamina se basó
20 en un modelo de 2 compartimientos y el modelo farmacodinámico de cistina WBC se basó en un modelo de inhibición $E_{\text{máx}}$ (Belldina, E. B., M. Y. Huang, et al. (2003). "Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients", Br J Clin Pharmacol 56(5): 520-525.)

[0114] Como los estudios de CBGB en voluntarios sanos no se realizaron contra
25 Cystagon®, se usaron datos de voluntarios sanos en ayunas (Gangoiti, J. A., M. Fidler, et al. (2010). "Pharmacokinetics of enteric-coated cysteamine bitartrate in healthy adults: a pilot study", Br J Clin Pharmacol 70(3): 376-382) para determinar los parámetros de modelo de PK iniciales para Cystagon®. Y se usaron datos de EC-cisteamina (es decir Eudragit L50D 55 cápsulas recubiertas entéricas de Cystagon® -
30 una vía diferente de suministro de bitartrato de cisteamina de liberación retardada) en este grupo de datos con fines comparativos.

[0115] Una bioequivalencia diseñada para demostrar la bioequivalencia entre la administración oral de cápsulas de CBGB intactas y contenidos de cápsulas de CBGB abiertas mezcladas con jugo de manzana y tomadas por vía oral. Veinte (20) adultos
35 sanos (edad promedio 37 años, rango de 19-64 años) recibieron ambas presentaciones, 8 (75 mg) cápsulas intactas vs. 8 (75 mg) cápsulas abiertas en un estudio de diseño cruzado.

[0116] Los resultados finales se presentan en la siguiente tabla.

País de estudio / protocolo	Diseño del estudio	N.º de sujetos ingresados/ completados (M/F)	HV/P ^{a)} (edad: media, rango)	Tratamiento	Dosis (mg)	Análisis no compartimental (Pharsight, WinNonLin 6,2)				Población PK, modelo de 2 compartimientos (Pharsight, NLME 1,1)					
						T _{máx} (min)	C _{max} (mg/L)	C _{max_D} (mg/L/mg)	AUC _{inf_D} (min*mg/L/mg)	T _{lag} (min)	K _a (1/min)	V/F (L)	Cl/F (L/min)	V ₂ (L)	Cl ₂ (L/min)
UCSD (USA)	Rótulo abierto, secuencial	(4M/3F)/ (4M/3F)	P (12, 8-17)	Cystagon®	450	75 ± 19	3,1 ± 1,2	0,007 ± 0,003	0,88 ± 0,30	26	0,029	73	1,07	131	0,41
				EC-Cisteamina	450	220 ± 74	3,2 ± 1,4	0,007 ± 0,003	0,96 ± 0,40	156	0,025	98	1,17	54	0,5
CBGB-A (USA/EU)	Aleatorio, cruzado	(24M/19F)/ (22M/16F)	P(12,6-26)	Cystagon®	250-750	74 ± 32	2,6 ± 1,4	0,006 ± 0,003	0,84 ± 0,31	23	0,025	94	1,1	191	0,5
				cápsulas de CBGB	425-1300	183 ± 90	3,5 ± 1,7	0,005 ± 0,002	1,08 ± 0,46	60	0,015	87	1,2	200	0,4
CBGB-B (USA)	Aleatorio, cruzado	(13M/7F)/ (13M/7F)	HV(37, 19-64)	cápsulas de CBGB	600	194 ± 38	2,3 ± 0,6	0,004 ± 0,001	0,84 ± 0,19	95	0,016	137	1,4	187	0,44
				CBGB enriquecido	600	190 ± 61	2,3 ± 0,7	0,004 ± 0,001	0,85 ± 0,21	98	0,017	151	1,4	192	0,47

^{a)} HV = voluntarios sanos, P = pacientes

[0117] La conclusión de este modelo PK poblacional en dos diferentes presentaciones de CBGB (abiertas e intactas) es que la sola diferencia entre la administración de CBGB como cápsulas intactas y como cápsulas abiertas, enriquecido con jugo de manzana, se expresa por medio de la diferencia entre tiempos de retraso: como se esperó, el inicio de la absorción de las perlas está aún demorado (85 min) pero ligeramente menos que cuando la cápsula de gelatina se ha de disolver primero (108 min) y esto tiene mucho impacto sobre la $T_{\max}$ (190 min para cápsulas abiertas vs. 194 min para cápsulas intactas) dado que probablemente sólo una pequeña cantidad de perlas se disuelve temprano.

[0118] Sin embargo, la comparación entre las dos presentaciones de CBGB (abiertas e intactas) y el bitartrato de cisteamina de liberación inmediata (Cystagon®) y la EC-cisteamina de liberación retardada, muestra que la absorción de cisteamina después de la dosificación de CBGB no sólo está más demorada ($\text{Cystagon}^{\circledR} T_{\text{lag}} \ll \text{CBGB } T_{\text{lag}} \ll \text{EC-cisteamina } T_{\text{lag}}$) sino que también está más extendida debido a una absorción más lenta ($\text{CBGB } K_a \ll \text{Cystagon}^{\circledR} K_a \approx \text{EC-cisteamina } K_a$) en comparación con EC-cisteamina. Sin pretender quedar ligado por cualquier teoría particular, se contempla que la diferencia de absorción de la formulación de CBGB esté relacionada con uno o varios factores que incluyen la distribución de tamaños de perlas y disolución de múltiples perlas progresiva en el tiempo y/o la irregularidad de formas de perlas en la formulación de CBGB y/o la distribución de espesores de membrana entérica en la formulación de CBGB.

Ejemplo 4 – Pureza y estabilidad

[0119] Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad a largo plazo en la formulación de CBGB hecha de acuerdo con el Ejemplo 1. La mayor impureza en el producto de CBGB es cistamina, la sustancia relacionada bien conocida (dímero).

[0120] El uso de un método más sensible y menos selectivo dio como resultado la observación de varias impurezas halladas en la formulación de CBGB y el producto comercial usando bitartrato de cisteamina, Cystagon®. Mediante el uso de HPLC en fase inversa, se identificaron seis picos observados en los cromatogramas de las sustancias relacionadas de la formulación de CBGB como degradantes del producto (específicamente, degradantes de bitartrato de cisteamina). Dos lotes de Cystagon® se evaluaron por medio del mismo método de ensayo. Las impurezas observadas en los cromatogramas de CBGB representativos también se observan en Cystagon®.

[0121] Método de ensayo de las impurezas

[0122] Las muestras de bitartrato de cisteamina se evalúan por HPLC de elución en gradiente usando una columna XBRIDGE C18 (dimensiones: 150 mm × 4,6 mm; tamaño de partícula de empaquetamiento: 3,5 µm) (Waters, Milford, Massachusetts). La temperatura del automuestreador es de 4 °C. Aproximadamente 10 µL o aproximadamente 100 µL de muestra se inyecta en la columna. La temperatura de la columna es de 40 °C y la muestra se eluye a una tasa de flujo de 1,0 mL/min de acuerdo con el siguiente perfil:

Tiempo (min)	Gradiente de HPLC	
	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0,0	100	0
2,0	100	0
20,0	60	40
25,0	60	40
25,1	100	0
40,0	100	0

[0123] La Fase móvil A contiene 23,6 mM de ácido 1-octansulfónico sódico y 29,0 mM de fosfato de sodio (pH 2,6)/acetonitrilo/metanol 85/3/12 (v/v/v). La fase móvil B contiene 0,20 M de ácido 1-octansulfónico sódico y 0,10 M de fosfato de sodio (pH 2,6)/acetonitrilo/metanol 10/18/72 (v/v/v). La pureza de 1-octansulfónico es de ≥ 98%. La detección se lleva a cabo usando un detector UV a 210 nm.

[0124] Preparación de la solución de referencia. Las soluciones de referencia de estándar de referencia analítico de bitartrato de cisteamina se preparan de la siguiente manera. Las soluciones estándar de trabajo y estándar de control de trabajo se preparan con una concentración nominal de 0,54 mg/mL de estándar de referencia analítico de bitartrato de cisteamina en Fase móvil A usando cristalería actínica baja. Una solución de sensibilidad de trabajo se prepara con una concentración nominal de 0,30 mg/mL de estándar de referencia analítico de bitartrato de cisteamina en Fase móvil A usando cristalería actínica baja, que corresponde al límite de cuantificación (LOQ) para cisteamina. El contenido de agua del estándar de referencia analítico de bitartrato de cisteamina se determina no más de 7 días antes de usar por titulación de Karl Fischer o análisis gravimétrico térmico (TGA). El estándar de referencia se almacena refrigerada y en camisa bajo nitrógeno.

[0125] Preparación de muestras de ensayo de prep. de perlas. Las perlas

gastrorresistentes de bitartrato de cisteamina (CBGB) se preparan para el análisis de acuerdo con el siguiente procedimiento. Aproximadamente 3,7 g de CBGB perlas se trituran hasta un polvo fino usando un molino de bolas durante aproximadamente 1 minuto a 27 Hz. La molienda se transfiere a una botella ámbar para almacenamiento. Las soluciones de muestra de ensayo de prep. de perlas madre se preparan por duplicado por adición de $370,4 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ de la molienda a un frasco volumétrico actínico bajo de 250 mL y dilución con Fase móvil A. La mezcla se agita con una barra de agitación durante al menos 15 minutos. Aproximadamente 15 mL de la solución resultante se filtra a través de un filtro de nylon de $0,45 \mu\text{m}$, descartando los primeros 5 mL. La concentración de cisteamina de la solución de muestra de ensayo de prep. de perlas madre resultante es aproximadamente $0,300 \text{ mg/mL}$. Las soluciones de muestra de prep. de perlas de trabajo se preparan colocando 4,0 mL de solución de muestra de ensayo de prep. de perlas madre en un frasco volumétrico actínico bajo de 25 mL y dilución al volumen con Fase móvil A. La concentración de cisteamina de la solución de muestra de prep. de perlas de trabajo resultante es de aproximadamente $0,048 \text{ mg/mL}$.

[0126] Preparación de muestra de ensayo. Se preparan cápsulas de CBGB para el análisis de acuerdo con el siguiente procedimiento. Para reducir la exposición a la luz y al oxígeno, la preparación de la muestra (desde el pesaje inicial de las cápsulas llenas hasta la carga de los viales de muestra en la HPLC) se completa en un día. Se pesan diez cápsulas. Los contenidos de la cápsula se vacían y las cubiertas vacías se pesan para determinar el peso completo de la cápsula promedio. Los contenidos de la cápsula se trituran en un polvo fino usando un molino de bolas durante aproximadamente 1 minuto a 27 Hz. La trituración se transfiere a una botella ámbar para almacenamiento. Las soluciones madre de muestra se preparan por duplicado por adición de la cantidad apropiada de la molienda para 1 cápsula (tal como se determina por el peso completo de la cápsula promedio) a un frasco volumétrico actínico bajo de 25 mL y dilución con Fase móvil A. La mezcla se agita con una barra de agitación durante al menos 15 minutos. La solución resultante se centrifuga a aproximadamente 3400 rpm durante 5 minutos. Aproximadamente 15 mL de la solución centrifugada se filtra a través de un filtro de nylon de $0,45 \mu\text{m}$ (Acrodisc, 25 mm de diámetro), descartando los primeros 5 mL, para obtener soluciones de muestra madre. Las soluciones de muestra de trabajo se preparan colocando 6,0 mL de soluciones de muestra madre (para cápsulas de 25 mg) o 2,0 mL de soluciones de

muestra madre (para cápsulas de 75 mg) en un frasco volumétrico actínico bajo de 10 mL y dilución al volumen con Fase móvil A.

[0127] Preparación de muestras de uniformidad de contenido. Se preparan cápsulas de CBGB para el análisis de acuerdo con el siguiente procedimiento. Para reducir la exposición a la luz y al oxígeno, la preparación de la muestra (desde el pesaje inicial de las cápsulas llenas hasta la carga de los viales de muestra en la HPLC) se completa en un día. Diez cápsulas se pesan. Los contenidos de cada cápsula se vacían en morteros separados y las cubiertas vacías se pesan para determinar el peso lleno de cápsulas individuales. Aproximadamente 1-2 mL de Fase móvil A se añaden al mortero. Las perlas se muelen inmediatamente en una pasta. De ser necesario, la Fase móvil A adicional se añade a la pasta, hasta 5 mL en total. La pasta se transfiere a un recipiente volumétrico actínico bajo de 250 mL. El mortero y la maja se enjuagan bien con la Fase móvil A y la solución de enjuague se recolecta en el mismo recipiente. El recipiente se llena aproximadamente hasta los tres cuartos con Fase móvil A y se agita durante al menos 15 minutos. El recipiente se llena hasta un volumen con Fase móvil A. Aproximadamente 20 mL de la solución resultante se filtra a través de un filtro de nylon de 0,45 μm (Acrodisc, 25 mm de diámetro), descartando los primeros 5 mL, para obtener soluciones de muestra CU madre. Las soluciones de muestra CU de trabajo se preparan colocando 12,0 mL de solución de muestra CU madre (para cápsulas de 25 mg) o 4,0 mL de solución de muestra CU madre (para cápsulas de 75 mg) en un frasco volumétrico actínico bajo de 25 mL y dilución al volumen con Fase móvil A. La concentración de cisteamina de las soluciones de muestra CU de trabajo resultantes es de aproximadamente 0,048 mg/mL.

[0128] Análisis de datos. La concentración de la solución estándar de trabajo de cisteamina se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación: concentración de cisteamina (C_{est}) = mg estándar de referencia analítico de bitartrato de cisteamina $\times P_f$ / 25,0 mL

[0129] P_f representa un factor de pureza para el material estándar. P_f se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación: $P_f = B \times (100 - \text{agua}) \times C / 100$, en donde B = la base libre anhidra de cisteamina en el estándar de referencia analítico de bitartrato de cisteamina (expresado como un valor decimal en la etiqueta estándar de la botella), agua = el contenido de agua tal como se determina por Karl Fischer o TGA no más de 7 días antes de usar (expresado como un porcentaje), y C = la corrección de cistamina (expresado como un valor decimal en la etiqueta estándar de la botella).

[0130] La cantidad de cisteamina por cápsula se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación: $\text{mg de cisteamina por cápsula} = (A_{\text{Sam}}/A_{\text{est.}}) \times C_{\text{est.}} \times \text{DF} \times (\text{AveWt}/\text{SamWt})$, en donde A_{Sam} = el área pico de cisteamina en el cromatograma de muestra con una inyección de 10 μL , $A_{\text{est.}}$ = el área pico promedio de cisteamina en todos los cromatogramas de solución estándar de trabajo con una inyección de 10 μL , $C_{\text{est.}}$ = la concentración (mg/mL) de cisteamina en la solución estándar de trabajo, DF = el factor de dilución (125 para cápsulas de 75 mg; 41,6667 para cápsulas de 25 mg), AveWt = el peso completo de la cápsula promedio (mg), y SamWt = el peso de la muestra (mg).

[0131] Para la uniformidad de contenido, la cantidad de cisteamina por cápsula se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación: $\text{mg de cisteamina por cápsula} = (A_{\text{Sam}}/A_{\text{est.}}) \times C_{\text{est.}} \times \text{DF}$, en donde A_{Sam} = el área pico de cisteamina en el cromatograma de muestra con una inyección de 10 μL , $A_{\text{est.}}$ = el área pico promedio de cisteamina en todos los cromatogramas de solución estándar de trabajo con una inyección de 10 μL , $C_{\text{est.}}$ = la concentración (mg/mL) de cisteamina en la solución estándar de trabajo, y DF = el factor de dilución (1562,5 para cápsulas de 75 mg; 520,8 para cápsulas de 25 mg).

[0132] Para el ensayo de prep. de perlas, la cantidad de cisteamina por cápsula se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación: $\text{mg de cisteamina por cápsula} = (A_{\text{Sam}}/A_{\text{est.}}) \times C_{\text{est.}} \times \text{DF} \times (\text{AveWt}/\text{SamWt})$, en donde A_{Sam} = el área pico de cisteamina en el cromatograma de muestra con una inyección de 10 μL , $A_{\text{est.}}$ = el área pico promedio de cisteamina en todos los cromatogramas de solución estándar de trabajo con una inyección de 10 μL , $C_{\text{est.}}$ = la concentración (mg/mL) de cisteamina en la solución estándar de trabajo, DF = el factor de dilución (uso del factor de dilución de 75 mg, 1562,5), AveWt = el peso completo de la cápsula promedio (mg) (uso del peso de relleno objeto, 370,4 mg), y SamWt = el peso de la muestra (mg) (uso del peso real usado en la preparación de la muestra).

[0133] El porcentaje de la reivindicación de etiqueta (% de LC) se calcula para el ensayo, uniformidad de contenido y soluciones de muestra de ensayo de prep. de perlas de acuerdo con la siguiente ecuación: $\% \text{ de LC} = (\text{mg cisteamina})/\text{LC} \times 100\%$, en donde mg de cisteamina = la cantidad calculada por la ecuación aplicable anterior y LC = la cantidad de la reivindicación de etiqueta (75 mg o 25 mg) (uso de 75 mg para el ensayo de preparación de perlas).

[0134] La cantidad de sustancias relacionadas con bitartrato de cisteamina (que

incluye cisteamina impurezas) tales como cistamina se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación: $\text{mg de sustancia relacionada} = (A_{RS}/A_{\text{est.}}) \times (C_{\text{est.}}/\text{RRF}) \times \text{DF} \times (\text{AveWt}/\text{SamWt})$, en donde A_{RS} = el área pico de cualquier sustancia relacionada en el cromatograma de solución de muestra de trabajo con una inyección de 100 μL (picos antes de descartar RRT 0,48; picos observados en el cromatograma de la segunda inyección de Fase móvil A/blanco (100 μL de inyección) también se descartan), $A_{\text{est.}}$ = el área pico promedio de cisteamina en todos los cromatogramas de solución estándar de trabajo con una inyección de 10 μL , $C_{\text{est.}}$ = la concentración (mg/mL) de cisteamina en la solución estándar de trabajo, RRF = el factor de respuesta relativa (0,98 para cistamina; 1,00 para otras sustancias relacionadas), DF = el factor de dilución (12,5 para cápsulas de 75 mg; 4,16667 para cápsulas de 25 mg), AveWt = el peso completo de la cápsula promedio (mg), y SamWt = el peso de la muestra molida de la solución de la preparación de la muestra de trabajo (mg).

[0135] El porcentaje en peso de cistamina y otras sustancias relacionadas individuales se determina de acuerdo con la siguiente ecuación: % de sustancia relacionada individual = $\text{mg de sustancia relacionada} / \text{mg de cisteamina} \times 100\%$, en donde mg de sustancia relacionada = la cantidad de sustancia relacionada calculada con anterioridad, y mg de cisteamina = la cantidad de cisteamina para la muestra de ensayo.

[0136] El porcentaje de sustancias relacionadas total se determina sumando todas las sustancias relacionadas mayores o iguales al 0,05%. Los picos después de 28 minutos se descartan. Contrariamente al método de detección electroquímica previo que despreció los picos de elución temprana como no relevantes para el cálculo de pureza, el método precedente determina que los picos tempranos son impurezas e integra picos de elución temprana como se describió con anterioridad.

[0137] Resultados

[0138] Se dispensaron dos lotes de Cystagon® en recipientes de farmacia estándares y se verificaron para confirmar la fecha de vencimiento del fabricante. Un lote se proporcionó por un proveedor de servicios de salud. Se dispensó en una botella de farmacia estándar y fue verificada por el proveedor de servicios de salud que estuviera dentro del plazo de vencimiento. Después del análisis por medio del método de ensayo, se mostró que contenía el 9,1% de cistamina en peso y el 10,3% de sustancias relacionadas totales, en base al peso de cisteamina, usando el ensayo descrito con anterioridad. El segundo lote de Cystagon® analizado se identificó por el

número de lote. Después del análisis por el ensayo descrito con anterioridad, se mostró que contenía el 5,2% de cistamina en peso y el 5,7% de sustancias relacionadas totales, en base al peso de cisteamina. Cada lote de Cystagon® se embarcó y se almacenó en condiciones de rotulación especificadas.

[0139] Dos lotes representativos de la formulación de CBGB en cápsula se analizaron por medio del ensayo descrito con anterioridad y se mostró que contenían 3,7% de cistamina en peso y 3,6% de cistamina en peso, respectivamente, en base al peso de cisteamina, al momento de la fabricación. Para ambos lotes, la cantidad total de sustancias relacionadas era del 4,2% en peso, en base al peso de cisteamina.

[0140] Los lotes de producto de CBGB se pusieron en ensayo de estabilidad en diversas condiciones de empaquetamiento y almacenamiento, luego se ensayaron respecto de la pureza usando el ensayo descrito con anterioridad. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Lote	Producto	Condiciones	Cistamina en % / sustancias relacionadas totales en el momento temporal (mes)						
			Inicial	1	2	3	6	9	12
	dosis / recuento / tamaño de botella	°C / % de RH							
1	75 mg / 60 / 100 cc	25 / 60	3,7 / 4,2	3,7 / NA	3,1 / NA	3,4 / 4,2	3,5 / 4,4	3,7 / 5,1	3,8 / 5,5
1	75 mg / 60 / 100 cc	40 / 75	3,7 / 4,2	3,7 / NA	3,2 / NA	3,5 / 7,9	3,9 / 12,3		
1	75 mg / 150 / 250 cc	25 / 60	3,7 / 4,2	3,5 / NA	3,4 / NA	3,7 / 4,5	3,6 / 4,3	3,6 / 4,9	3,7 / 5,4
1	75 mg / 150 / 250 cc	40 / 75	3,7 / 4,2	3,4 / NA	3,4 / NA	3,7 / 7,9	3,8 / 11,6		
1	75 mg / 300 / 400 cc	25 / 60	3,7 / 4,2	3,5 / NA	3,3 / NA	3,4 / 4,2	3,5 / 4,4	3,7 / 5,1	3,8 / 5,7
1	75 mg / 300 / 400 cc	40 / 75	3,7 / 4,3	3,4 / NA	3,2 / NA	3,6 / 7,7	4,0 / 12,8		
1	75 mg / 60 / granel	25 / 40	3,7 / 4,2	3,4 / NA	3,4 / NA	3,2 / NA	3,3 / 4,2	3,3 / 4,5	3,2 / 4,6
1	75 mg / 60 / granel	40 / 75	3,7 / 4,2	3,4 / NA	3,2 / NA	3,3 / NA	2,9 / 9,1		
2	75 mg / 150 / 250 cc	25 / 60	3,6 / 4,2	3,1 / 4,0	3,3 / 4,3	3,0 / 4,3	3,3 / 5,0		
2	75 mg / 150 / 250 cc	40 / 75	3,6 / 4,2	3,1 / 7,5	3,6 / 12,1				

[0141] Muestras de producto de CBGB adicionales de acuerdo con el Ejemplo 1 se pusieron en ensayo de estabilidad a largo plazo en diversas condiciones de empaquetamiento y almacenamiento, luego se ensayaron respecto de la pureza usando el ensayo descrito con anterioridad. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

[0142]

Lote	Producto	Condiciones	Cistamina en % / sustancias relacionadas total en el momento temporal (mes)									
			Inicial	1	2	3	6	9	12	15	18	24
	dosis / recuento / tamaño de botella	°C / % de RH										
3	25 mg / 60 / 50 cc	25 / 60	3,2 / 4,1	3,0 / NA	3,3 / NA	3,1 / 4,2	3,3 / 4,7	3,2 / 4,9	3,6 / 5,5	NA	4,0 / 6,8	4,6 / NA
3	25 mg / 60 / 50 cc	40 / 75	3,2 / 4,1	2,9 / NA	3,0 / NA	3,0 / 7,8	3,7 / 13,4					
4	75 mg / 150 / 250 cc	25 / 60	3,2 / 4,0	3,2 / NA	3,4 / NA	3,4 / 4,7	3,7 / 5,2	3,5 / 5,3	4,1 / 6,3	NA	4,2 / 7,1	4,7 / NA
4	75 mg / 150 / 250 cc	40 / 75	3,2 / 4,0	3,1 / NA	3,4 / NA	3,5 / 9,0	4,0 / 13,8					
5	75 mg / 60 / 100 cc	25 / 60	3,4 / 4,2	3,4 / NA	3,5 / NA	3,3 / 4,4	3,7 / 5,2	3,5 / 5,2	5,0 / NA	3,9 / 6,0	3,9 / NA	5,3 / NA
5	75 mg / 60 / 100 cc	40 / 75	3,4 / 4,2	3,3 / NA	3,4 / NA	3,3 / 8,5	4,1 / 16,0 ¹					
5	75 mg / 300 / 400 cc	25 / 60	3,4 / 4,2	3,5 / NA	3,5 / NA	3,5 / 4,9	4,0 / 6,0	3,3 / 5,3	5,3 / NA	4,1 / 6,5	4,1 / NA	5,3 / NA

¹ Las muestras se extrajeron a 6 meses pero se mantuvieron a temperatura ambiente hasta calificar un nuevo estándar de referencia (a 8 meses)

Lote	Producto dosis / recuento/ tamaño de botella	Condiciones °C / % de RH	Cistamina en % / sustancias relacionadas total en el momento temporal (mes)									
			Inicial	1	2	3	6	9	12	15	18	24
5	75 mg / 300 / 400 cc	40 / 75	3,4 / 4,2	3,5 / NA	3,7 / NA	3,7 / 9,6	4,2 / 15,4 ¹					
5	75 mg / 60 / granel	25 / 60	3,4 / 4,2	3,5 / NA	3,5 / NA	3,4 / NA	3,7 / 5,2	3,2 / NA	4,1 / 5,5			
5	75 mg / 60 / granel	40 / 75	3,4 / 4,2	3,4 / NA	3,4 / NA	3,1 / NA	3,0 / 11,2					
6	25 mg / 60 / 50 cc	25 / 60	3,3 / 4,1	3,3 / NA	3,2 / NA	3,2 / 4,3	3,7 / 5,5	3,3 / 5,0	4,0 / NA	3,9 / 5,9	4,4 / NA	5,1 / NA
6	25 mg / 60 / 50 cc	40 / 75	3,3 / 4,1	3,2 / NA	3,1 / NA	3,0 / 7,8	3,8 / 15,7 ¹					
6	25 mg / 420 / 250 cc	25 / 60	3,3 / 4,1	3,3 / NA	3,5 / NA	3,6 / 4,9	4,0 / 6,0	3,8 / 5,9	4,6 / NA	4,8 / 7,4	4,1 / NA	5,2 / NA
6	25 mg / 420 / 250 cc	40 / 75	3,3 / 4,1	3,4 / NA	3,5 / NA	3,5 / 9,7	4,7 / 17,1 ¹					
6	25 mg / 60 / granel	25 / 60	3,3 / 4,1	3,4 / NA	3,4 / NA	3,3 / NA	3,7 / 5,4	3,1 / NA	3,5 / 5,3			
6	25 mg / 60 / granel	40 / 75	3,3 / 4,1	3,3 / NA	3,2 / NA	2,9 / NA	2,9 / 11,4					
7	75 mg / 60 / 100 cc	25 / 60	3,2 / 3,9	3,2 / NA	3,3 / NA	3,3 / 4,5	3,5 / 5,3	3,2 / 4,9	4,6 / NA	4,1 / 6,1	3,6 / NA	4,6 / NA
7	75 mg / 60 / 100 cc	40 / 75	3,2 / 3,9	3,2 / NA	3,1 / NA	3,2 / 8,0	3,7 / 13,5 ¹					
7	75 mg / 300 / 400 cc	25 / 60	3,2 / 3,9	3,4 / NA	3,4 / NA	3,4 / 4,8	3,7 / 5,5	3,4 / 5,2	4,9 / NA	4,2 / 6,4	3,8 / NA	4,7 / NA
7	75 mg / 300 / 400 cc	40 / 75	3,2 / 3,9	3,3 / NA	3,3 / NA	3,5 / 9,1	3,9 / 13,6 ¹					
7	75 mg / 60 / granel	25 / 60	3,2 / 3,9	3,3 / NA	3,3 / NA	3,2 / NA	3,5 / 5,2	2,9 / NA	4,0 / 5,5			
7	75 mg / 60 / granel	40 / 75	3,2 / 3,9	3,2 / NA	3,2 / NA	2,9 / NA	2,8 / 10,3					
8	25 mg / 60 / 50 cc	25 / 60	3,1 / 3,9	3,1 / NA	3,1 / NA	3,0 / 4,1	3,4 / 4,9	3,1 / 4,9	3,7 / NA	3,4 / 5,3	3,4 / NA	4,3 / NA
8	25 mg / 60 / 50 cc	40 / 75	3,1 / 3,9	3,0 / NA	2,9 / NA	2,7 / 7,4	3,4 / 13,4 ¹					
8	25 mg / 420 / 250 cc	25 / 60	3,1 / 3,9	3,2 / NA	3,3 / NA	3,3 / 4,6	3,6 / 5,3	3,4 / 5,0	4,1 / NA	4,5 / 6,8	3,8 / NA	4,6 / NA
8	25 mg / 420 / 250 cc	40 / 75	3,1 / 3,9	3,3 / NA	3,3 / NA	3,2 / 9,1	4,0 / 16,2 ¹					
8	25 mg / 60 / granel	25 / 60	3,1 / 3,9	3,3 / NA	3,2 / NA	3,1 / NA	3,3 / 4,7	3,0 / NA	3,4 / 4,9			
8	25 mg / 60 / granel	40 / 75	3,1 / 3,9	3,2 / NA	3,0 / NA	2,8 / NA	2,7 / 10,6					
9	25 mg / 60 / 50 cc	25 / 60	3,6 / 4,2	3,5 / NA	2,9 / NA	3,2 / 4,0	3,4 / 4,4	3,3 / 4,6	3,4 / 5,0			
9	25 mg / 60 / 50 cc	40 / 75	3,6 / 4,2	3,4 / NA	2,7 / NA	3,0 / 6,8	3,4 / 11,4					
9	25 mg / 420 / 250 cc	25 / 60	3,6 / 4,2	3,5 / NA	3,0 / NA	3,4 / 4,3	3,4 / 4,4	3,5 / 5,0	3,8 / 5,8			
9	25 mg / 420 / 250 cc	40 / 75	3,6 / 4,2	3,5 / NA	3,0 / NA	3,5 / 7,9	3,8 / 12,9					
9	25 mg / 60 / granel	25 / 40	3,6 / 4,2	3,5 / NA	3,0 / NA	3,3 / NA	3,3 / 4,2	3,1 / 4,2	3,1 / 4,6			
9	25 mg / 60 / granel	40 / 75	3,6 / 4,2	3,3 / NA	2,8 / NA	3,0 / NA	2,8 / 9,1					
10	25 mg / 60 / 50 cc	25 / 60	3,4 / 4,0	NA	NA	3,1 / 3,9	3,1 / 4,1	2,9 / 4,2	3,1 / 4,7			
10	25 mg / 60 / 50 cc	40 / 75	3,4 / 4,0	NA	NA	2,7 / 7,0	3,2 / 11,9					

¹ Las muestras se extrajeron extraídas a los 6 meses pero se mantuvieron a temperatura ambiente hasta calificar el nuevo estándar de referencia (a 8 meses)

[0143] Todas las muestras anteriores de CBGB cumplieron con los criterios de resistencia a los ácidos (no más del 10% (Q) de la reivindicación de etiqueta de cisteamina se disuelve después de 2 horas en HCl 0,1 N) y los criterios de disolución (no menos del 70% (Q) de la reivindicación de etiqueta de cisteamina se disuelve después de 30 minutos en tampón de fosfato de sodio 0,2 M, pH 6,8)

[0144] La anterior descripción se brinda por claridad de comprensión solamente y no se deberán entender limitaciones no innecesarias provenientes de ello, ya que modificaciones dentro del alcance de la invención pueden ser obvias para los expertos en el arte.

[0145] A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra “comprender” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” se entenderán como que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas establecidos pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

[0146] A lo largo de la memoria descriptiva, donde se describen composiciones

como que incluyen componentes o materiales, se contempla que las composiciones también puedan consistir esencialmente o consistir de cualquier combinación de los componentes o materiales mencionados, a menos que se describa otra cosa. Del mismo modo, cuando se describen métodos como que incluyen etapas particulares, se contempla que los métodos también puedan consistir esencialmente o consistir en cualquier combinación de las etapas mencionadas, a menos que se describa otra cosa. La invención revelada ilustrativamente en la presente se puede poner en práctica de forma apropiada en ausencia de cualquier elemento o etapa que no se revela específicamente en la presente.

[0147] La práctica de un método revelado en la presente y sus etapas individuales se puede llevar a cabo de forma manual y/o con ayuda de automatización proporcionada por equipo electrónico. A pesar de que se describieron procesos con referencia a formas de realización particulares, un experto en el arte apreciará con facilidad que se pueden usar otras vías de realización de los actos asociados con los métodos. Por ejemplo, el orden de varias de las etapas se pueden cambiar sin apartarse del alcance o el espíritu del método, a menos que se describa otra cosa. Además, algunas de las etapas individuales se pueden combinar, omitir o también subdividir en etapas adicionales.

[0148] Todas las patentes, publicaciones y referencias citadas en la presente se incorporan por completo en la presente. En caso de conflicto entre la presente descripción y las patentes, publicaciones y referencias incorporadas, deberá regir la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica, que comprende una pluralidad de perlas de cisteamina, donde las perlas comprenden una partícula central que comprende cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea el núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas.

2. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una pluralidad de perlas de cisteamina, en donde las perlas comprenden una partícula central que incluye cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y una membrana entérica que rodea el núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de espesores de membrana entérica y opcionalmente la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los tamaños de partículas de las perlas están en un rango de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,5 mm o aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,8 mm o aproximadamente 0,8 mm a aproximadamente 1,7 mm.

4. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza porque al menos el 80% en peso de las perlas tiene un tamaño de partículas en un rango de aproximadamente 850 μm a aproximadamente 1180 μm .

5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde 5% o menos de las perlas en peso se retienen en un tamiz de malla N.º 12 (1,68 mm) y 10% o menos en peso de pase por un tamiz de malla N.º 20 (0,84 mm).

6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por menos del 5% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1400 μm .

7. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se

caracteriza por menos del 30% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1180 μm .

8. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por menos del 70% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1000 μm .

9. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por menos del 20% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 850 μm .

10. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por al menos el 15% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1180 μm .

11. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por al menos el 50% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 1000 μm .

12. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por al menos el 10% en peso de las perlas retenidas en un tamiz de 850 μm .

13. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaños de perlas se caracteriza por un tamaño de partícula media en un rango de aproximadamente 850 μm a aproximadamente 1180 μm .

14. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de espesores de membrana entérica, expresada en términos de aumento de peso del material de membrana entérica, está en un rango de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 14% en base al peso de las perlas recubiertas.

15. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el excipiente de partícula central en perla comprende un relleno y un aglutinante.

16. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cisteamina (como la base libre) está presente en la partícula central en perla en una cantidad de al menos el 10% en peso o al menos el 15% en peso o al menos el 20% en peso.

17. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cisteamina como la sal de bitartrato está presente en la partícula central en perla en una cantidad de al menos el 50% en peso o más que el 50% en peso o al menos el 55% en peso o al menos el 60% en peso o al menos el 65% en peso o al menos el 70% en peso o al menos el 75% en peso o al menos el 80% en peso.

18. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cisteamina o su sal farmacéuticamente aceptable es bitartrato de cisteamina.

19. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la membrana entérica está presente en una cantidad en un rango de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40% o aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35% de aumento de peso o en un rango de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 31% de aumento de peso, en base al peso de las partículas centrales en perla.

20. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el 5% o menos de las partículas centrales en perla en peso se retienen en un tamiz de malla N.º 12 (1,68 mm) y 10% o menos en peso de pase por un tamiz de malla N.º 20 (0,84 mm).

21. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las perlas recubiertas entéricas se caracterizan por resistencia a ácidos de modo tal que no más del 10% de la cisteamina en las perlas se disuelva después de un período de dos horas en una solución 0,1 N de HCl.

22. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las perlas recubiertas entéricas se caracterizan por una disolución de modo tal que el 80% de la cisteamina o su sal farmacéuticamente aceptable se libere en un lapso de 20 minutos en una solución tamponada un pH 6,8.

23. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones precedentes, que también comprende una cubierta de cápsula que encierra las perlas.

24. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por una $T_{\text{máx}}$ media después de la dosificación oral de más de 75 minutos o de al menos 110 minutos o de al menos 2 horas o en un rango de aproximadamente 2,2 horas a aproximadamente 3,48 horas o de aproximadamente 2,22 horas a aproximadamente 3,34 horas o de aproximadamente 2,78 horas

25. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por una $C_{\text{máx}}$ media después de la dosificación oral en un rango de aproximadamente 22,16 $\mu\text{mol/L}$ a aproximadamente 34,63 $\mu\text{mol/L}$ o de aproximadamente 22,16 $\mu\text{mol/L}$ a aproximadamente 33,24 $\mu\text{mol/L}$ o de aproximadamente 22,7 $\mu\text{mol/L}$, normalizada en una dosis de 450 mg.

26. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por una AUC media (0-6 horas) después de la dosificación oral en un rango de aproximadamente 60,74 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a aproximadamente 94,91 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o aproximadamente 60,74 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a aproximadamente 91,12 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o aproximadamente 75,93 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, normalizado a una dosis de 450 mg.

27. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por una AUC media (0-12 horas) después de la dosificación oral en un rango de aproximadamente 79,41 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a aproximadamente 124,08 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o aproximadamente 79,41 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ a aproximadamente 119,11 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ o aproximadamente 99,26 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, normalizado a una dosis de 450 mg.

28. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por la forma de dosificación cuando se administra por vía oral en una cubierta de cápsula dura que es bioequivalente a las perlas administradas por vía oral sin una cubierta de cápsula.

29. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por la forma de dosificación cuando se administra por vía oral en una cubierta de cápsula dura que exhibe una $C_{\text{máx}}$ en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de $C_{\text{máx}}$ exhibida por las perlas administradas por vía oral sin una cubierta de cápsula.

30. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por la forma de dosificación cuando se administra por vía oral en una cubierta de cápsula dura que exhibe una AUC (0-12h) o AUC (0-inf) en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de aquella exhibida por las perlas administradas por vía oral sin una cubierta de cápsula.

31. Una forma de dosificación farmacéutica, que comprende una pluralidad de perlas de cisteamina, las perlas que comprenden una partícula central que comprende bitartrato de cisteamina y una membrana entérica que rodea el núcleo, en donde la forma de dosificación se caracteriza por proporcionar parámetros farmacocinéticos medios después de la dosis oral, en ayunas de: $T_{m\acute{a}x}$ 194 ± 38 minutos, $C_{m\acute{a}x}$ $2,3 \pm 0,6$ mg/L, y/o AUC (0-inf_D) $0,84 \pm 0,19$ min*mg/L/mg o una $T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$ o AUC bioequivalentes en un rango del 80% al 125% o del 80% al 120% de tal parámetro de referencia.

32. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dichas $T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$ y AUC se evalúan en seres humanos.

33. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después del almacenamiento a 25 °C y 40% de humedad relativa durante 12 meses o 18 meses o 24 meses o 30 meses, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

34. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después del almacenamiento a 25 °C y 60% de humedad relativa durante 6 meses o 12 meses o 18 meses o 24 meses, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

35. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por tener menos del 5% en peso de cistamina, en base a la cantidad de cisteamina, después del almacenamiento a 40 °C y 75% de humedad relativa durante 3 meses o 6 meses, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

36. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada también por tener menos del 8% en peso total de sustancias relacionadas (impurezas) en base a la cantidad de cisteamina, en

las condiciones y tiempos de almacenamiento descritos, tal como se determina por HPLC en fase inversa con detección UV a 210 nm.

37. Una forma de dosificación farmacéutica, que comprende una pluralidad de perlas de cisteamina, las perlas que comprenden una partícula central que comprende bitartrato de cisteamina, un relleno (opcionalmente celulosa microcristalina), un aglutinante (opcionalmente hipromelosa) y una membrana entérica (opcionalmente Eudragit L30 D-55) que rodea al núcleo, en donde la pluralidad de perlas se caracteriza por una distribución de tamaños de partículas en un rango de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,5 mm; en donde la membrana entérica está presente en una cantidad en un rango de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40% en base al peso de las partículas centrales en perla; y en donde las perlas se disponen en una cubierta de cápsula.

38. Un método de tratamiento de un paciente que necesita de cisteamina que comprende la administración al paciente de una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

39. Un método para la preparación de la forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende el recubrimiento de una partícula central que comprende cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente con un polímero entérico para formar la membrana entérica.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, que comprende la formación de la partícula central que comprende cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por granulación de una mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente y trituración y/o por extrusión y esferonización de una mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el excipiente comprende celulosa microcristalina.

42. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, en donde la formación comprende extrusión y esferonización de una mezcla de cisteamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente.

43. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42, en donde el contenido de humedad de la mezcla de granulación, antes de secar, está en

un rango de aproximadamente el 25% en peso a aproximadamente el 35% en peso o de aproximadamente el 28% en peso a aproximadamente el 32% en peso o de al menos aproximadamente el 28% en peso o de al menos aproximadamente el 28,5% en peso.

44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43, que también comprende la clasificación de las partículas centrales antes del recubrimiento entérico para retener partículas en un rango de tamaño predeterminado o tamaños en un rango de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,8 mm o de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,5 mm o de aproximadamente 0,8 mm a aproximadamente 1,7 mm.

45. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 44, que también comprende la clasificación de las partículas centrales recubiertas entéricas para retener partículas en un rango de tamaño predeterminado o tamaños en un rango de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,8 mm o de aproximadamente 0,7 mm a aproximadamente 2,5 mm o de aproximadamente 0,8 mm a aproximadamente 1,7 mm.

46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 45, que también comprende encapsular las perlas recubiertas entéricas en una cubierta de cápsula.

47. Un método para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende perlas de cisteamina, que comprende la formación de una masa húmeda que comprende bitartrato de cisteamina y un excipiente, opcionalmente celulosa microcristalina, con un contenido de humedad en un rango de aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 40% en peso, extrusión y esferonización de la masa húmeda que comprende bitartrato de cisteamina y excipiente para preparar partículas centrales, clasificación de las partículas centrales hasta un rango de tamaño de partícula objeto de opcionalmente 0,7 mm a 2,5 mm, recubrimiento de las partículas centrales clasificadas con un polímero entérico para formar perlas de cisteamina que comprende una partícula central y una membrana entérica y clasificación de las partículas en perla hasta un rango de tamaño de partícula objeto de opcionalmente 0,7 mm a 2,5 mm.

48. Una forma de dosificación y/o método de tratamiento tal como se describe sustancialmente en la presente.