



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 978**

51 Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01949158 .8**
96 Fecha de presentación : **28.06.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1294379**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

54 Título: **Un nuevo uso para deferiprona.**

30 Prioridad: **30.06.2000 CA 2313270**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.08.2009

73 Titular/es: **APOTEX Inc.**
150 Signet Drive
Weston, Ontario M9L 1T9, CA

72 Inventor/es: **Spino, Michael y**
Piga, Antonia

74 Agente: **Izquierdo Faces, José**

ES 2 324 978 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un nuevo uso para deferiprona.

5 **Campo de la invención**

La invención hace referencia al uso de deferiprona y la fabricación de un medicamento para la prevención/estabilización/reducción del riesgo de cardiopatía, como fallo cardíaco, en pacientes que tienen una condición de sobrecarga de hierro como la encontrada en aquellos que sufren por ejemplo, talasemia, hemocromatosis, y mielodisplasia, y
10 métodos correspondientes de tratamiento que implican deferiprona.

Contexto de la invención

A pesar de que en la siguiente descripción se hace referencia específica a la talasemia, la invención no pretende
15 que se interprete exclusivamente y de modo limitado al tratamiento de la misma. Cualquier condición crónica de sobrecarga de hierro se beneficiará del tratamiento utilizando el método aquí descrito así como otros aspectos de la invención. Por ejemplo, aquellos que sufren hemocromatosis y anemia drepanocítica también se beneficiarán.

La talasemia, entre otras afecciones, debe tratarse con transfusiones regulares de glóbulos rojos con el fin de
20 alargar la vida del paciente. Sin embargo, las transfusiones crean una sobrecarga de hierro extendido en el paciente. La sobrecarga de hierro es peligrosa ya que un exceso de hierro puede provocar cambios degenerativos tóxicos en el corazón, hígado y órganos endocrinos.

Mientras que las transfusiones de sangre constituyen la principal fuente de aumento de carga de hierro, considerando que aproximadamente existe un 1 mg de hierro por cada ml de glóbulo rojo transfundido, puede observarse una mayor absorción de hierro desde el tracto gastrointestinal en algunas enfermedades y también pueden provocarse sobrecarga de hierro. Normalmente, únicamente 1 mg del hierro de la dieta se absorbe por día. Sin embargo, algunas condiciones como talasemia, anemia diseritropoyética, anemia sideroblástica y hemocromatosis hereditaria se asocian con una mayor absorción del hierro alimenticio. En cambio, solamente se pierde 1 mg por día a través de la mutación
30 de células de la piel y de las superficies de la mucosa y el cuerpo no tiene ningún órgano que pueda realizar el papel de regular la excreción de hierro en condiciones de sobrecarga de hierro. Como consecuencia, la absorción del aumento de hierro alimenticio también puede llevar a sobrecarga de hierro y toxicidad de órganos provocada por hierro, siendo el daño al corazón el problema más serio. Por lo tanto, incluso sin transfusiones de sangre, condiciones tales como talasemia o hemocromatosis pueden llevar a aumentar los niveles de hierro en el cuerpo, dando como resultado toxicidad de hierro y finalmente daño en el corazón.
35

Los quelantes de hierro son fármacos que aumentan la excreción de hierro. La sobrecarga de hierro se trata a menudo usando el quelante de hierro llamado desferrioxamina. Sin embargo, debido a que la desferrioxamina no resulta efectiva cuando se administra por vía oral, debe administrarse por ruta parenteral. Para que sea clínicamente
40 efectiva, se requieren cantidades relativamente altas de desferrioxamina para ser transfundidas diariamente durante 8 a 12 horas y este régimen debe mantenerse durante toda la vida de estos pacientes. A causa de las dificultades obvias asociadas con tal régimen, numerosos estudios han centrado su atención en el desarrollo de quelantes de hierro alternativos.

Recientemente se ha empleado con éxito otro quelante de hierro, deferiprona por administración oral, en la eliminación de hierro en pacientes con talasemia que no podían tratarse con desferrioxamina. Mientras que la conformidad del paciente es mayor con deferiprona, no es más eficaz que desferrioxamina en términos generales en la eliminación de hierro del cuerpo. Se sabe que en algunos pacientes la deferiprona produce agranulocitosis, que es un descenso repentino de glóbulos blancos en el cuerpo. Por lo tanto, la deferiprona ha sido aprobada en Europa para uso en pacientes
50 con talasemia, principalmente para aquellos en los que la desferrioxamina está contraindicada o aquellos que muestran seria toxicidad relacionada con la terapia con base de desferrioxamina. De acuerdo con los cuerpos reguladores, actualmente la desferrioxamina es el agente elegido.

Los niños que tienen talasemia no tratada generalmente mueren en la primera década de sus vidas de anemia o septicemia. Cuando se introducen transfusiones paliativas, los niños viven hasta la adolescencia, pero finalmente sucumben al fallo cardíaco si la sobrecarga de hierro no es tratada. Con la introducción de terapia basada en transfusiones crónicas frecuentes y el uso de desferrioxamina subcutánea, la mayoría de los niños sobreviven actualmente hasta la vida adulta. Sin embargo, muchos aún mueren antes de alcanzar los 30 años de edad, la mayor parte de ellos de fallo cardíaco.
60

Debido a que no existe duda de que la desferrioxamina puede eliminar hierro del cuerpo, reduciendo de este modo la carga total de hierro corporal, hay dos posibles razones por las que aún existe un elevado nivel de muertes cardíacas prematuras en pacientes tratados con desferrioxamina: una es que los pacientes no toman cantidades adecuadas del quelante inyectable, y la otra es que, mientras elimina hierro del hígado y posiblemente de la sangre, sus efectos en el
65 corazón son secundarios, no específicos para este órgano.

El número de pacientes que están conformes con esta terapia es limitado ya que el uso de desferrioxamina normalmente requiere el uso de una bomba de infusión durante 8 a 12 horas, de 5 a 7 días a la semana mientras los pacientes

continúan recibiendo las transfusiones regulares de sangre. Éste es un régimen de tratamiento riguroso e incómodo y muchos pacientes no pueden cumplirlo o no lo cumplirán, lo que da como resultado una mayor carga de hierro y toxicidad de hierro en varios órganos, incluyendo el corazón.

5 Sin embargo, resulta aparente que ésta no es la única razón por la que los pacientes de talasemia que reciben desferrioxamina desarrollen enfermedad de corazón inducida por hierro. Generalmente, se emplean tres técnicas separadas en el examen o análisis de sobrecarga de hierro: medida de concentraciones de ferritina en suero; medida de concentraciones de hierro hepático por medios químicos tras una biopsia de hígado; y análisis de concentraciones de hierro en el hígado o corazón u otros órganos por medio de dispositivos físicos, como SQUID (Dispositivo Superconductor de Interferencia Cuántica) e IRM (Imagen de Resonancia Magnética). La falta de cumplimiento adecuado con desferrioxamina inyectable lleva a una mayor sobrecarga generalizada de hierro tal y como se revela por los aumentos en concentraciones de hierro analizadas por los métodos anteriormente señalados, y por lo tanto a mayores niveles de hierro en el corazón. Sin embargo, actualmente los datos revelan que la enfermedad de corazón inducida por hierro ocurre incluso en pacientes que se adaptan al tratamiento con desferrioxamina, e incluso algunos que no tienen altos niveles de hierro total corporal de acuerdo con los análisis de concentraciones de ferritina en suero o hierro en hígado. Por consiguiente, resulta evidente que el descenso de solamente el hierro total en el cuerpo es insuficiente en la protección de daños del corazón provocados por hierro.

20 Por consiguientes, existe una gran necesidad de mejorar la esperanza de vida de aquellos pacientes que normalmente desarrollan una condición de sobrecarga de hierro, por ejemplo pacientes con talasemia, que tienen el riesgo de desarrollar o que han desarrollado enfermedad cardíaca, y para retrasar la aparición de fallo cardíaco en los pacientes el mayor tiempo posible. Esta necesidad también se aplica a aquellos que sufren condiciones de sobrecarga crónica de hierro como las de menor importancia que las transfusiones de sangre o aquellas asociadas con un incremento en la absorción de hierro alimenticio. El solicitante es consciente de la siguiente bibliografía técnica que debate el uso clínico de agentes quelantes en condiciones de sobrecarga crónica de hierro. Estas referencias son citadas en la descripción detallada de la invención.

Lista de referencias

- 30 1. **Gabutti V, Piga A.** Resultados de Terapia Quelante con Hierro a Largo Plazo. *Acta Haematol* 1996; 95:26-36.
2. **Wolfe LC, Olivieri NF, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper RD et al.** Prevención de fallo cardíaco por desferrioxamina subcutánea en pacientes con talasemia grave. *N Engl J Med* 1985; 312(25): 1600-1603.
- 35 3. **Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, Flynn DM, Ward SE, Agnew JE et al.** Alta Incidencia en Pacientes con Beta-Talasemia que reciben Transfusión Regular y Quelación de Hierro: Inversión por Quelación Intensificada. *Acta Haematol* 1990; 84:113-117.
4. **Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE et al.** Eficacia de Desferrioxamina en la Prevención de Complicaciones de Sobrecarga de Hierro en Pacientes con Talasemia Grave. *N Engl J Med* 1994; 331(9):567-573.
5. **Giardina PJV, Ehlers KH, Engle MA, Grady RW, Hilgartner MW.** El Efecto de Desferrioxamina Subcutánea en el Perfil Cardíaco de Talasemia Grave: Un Estudio de Cinco Años. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 445:282-292.
- 45 6. **Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, DeStefano P, Piga A, et al.** Supervivencia y Complicaciones en la Enfermedad en Talasemia Grave. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850:227-231.
7. **Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu P, McGee A et al.** Supervivencia en Pacientes Médicamente Tratados con Beta-Talasemia Homocigoto. *N Engl J Med* 1994; 331(9):574-578.
- 50 8. **Addis A, Loebstein R, Koren G, Einarson TR.** Estudio meta analítico de la eficacia clínica de deferiprona oral (Deferiprona). *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:1-6.
9. **Grady RW, Hilgartner MW, Giardina PJV.** Deferiprona: Su Eficacia en Relación con Desferrioxamina. 6a Conferencia Internacional sobre Talasemia y Hemoglobinopatías. Resumen #2. 1997.
10. **Olivieri NF, Brittenham GM, Armstrong SAM, Basran RK, Daneman R, Daneman N et al.** Primer Ensayo Posible y Aleatorio de Quelantes de Hierro: Deferiprona (Deferiprona) y Deferoxamina. *Blood* 86[10 Suppl. 1], 249a. 1995.
- 60 11. **Olivieri NF, Belluzzo N, Muraca M, MacKenzie CC, Milone S, Polsinelli K et al.** Pruebas de Reducción en Almacenes de Hierro Hepático, Cardíaco y Pituitario en Pacientes con Talasemia Grave durante Terapia a Largo Plazo con el Agente Quelante de Hierro Oralmente Activo Deferiprona. *Blood* 84[10 Suppl. 1], 109a. 1994.
- 65 12. **Link G, Konijn AM, Hershko C.** Efecto Cardioprotector de alpha- tocoferol, ascorbato, desferrioxamina y deferiprona: función mitocondrial en células cultivadas del corazón y cargadas de hierro. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 179-188.

13. De **Franceschi L, Shalev O, Piga A, Collell M, Olivieri O, Corrocher R et al.** Terapia con deferiprona en beta-talasemia homocigoto retira la membrana de eritocito libre de hierro y reduce la actividad contra transporte KCl. *J Lab Clin Med* 1999; 133:64-69.
- 5 14. **Carthew P, Smith AG, Hider RC, Dorman B, Edwards RE, Francis JE.** Potenciación de acumulación de hierro en miocitos cardiacos durante el tratamiento de sobrecarga de hierro en jerbos con quelante de hierro hidroxipirirona CP94. *Biometals* 1994; 7:267-271.
- 10 15. **Hider RC, Kayyili R, Evans P, Mackinnon S.** La producción de Radicales de Hidroxilo por compuestos de Deferiprona-hierro bajo condiciones fisiológicas. *Blood* 94[10], 406a. 1999.
16. **Engle MA, Erlandson M, Smith CH.** Complicaciones Cardiacas Tardías de Anemia Crónica, Severa y Refractaria con Hemocromatosis. *Circulation* 1964; 30:698-705.
- 15 17. El Comité de Criterio de Asociación Cardíaca de Nueva York. Nomenclatura y Criterios para Diagnóstico de Enfermedad del Corazón y Grandes Vasos. 9ª ed. Boston, Mass; Little, Brown & Co; 1994: 253-255.
18. **Sirchia G, Zanella A.** Una Breve Guía para la Gestión de Talasemia. Talasemia Hoy: La Experiencia Mediterránea. 1987: 635-670.
- 20 19. **Berdoukas V, Bohans T.** El Efecto de Hierro en el Hígado en Función Cardíaca. 10ª Conferencia Internacional sobre Quelantes Orales en el Tratamiento de Talasemia y otras Enfermedades y Encuentro de Biomedicina 10, 13. 2000.
- 25 20. **Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA.** Hierro en Suero No-específico en Talasemia: Una Fracción Anormal de Hierro en Suero con Potencial Toxicidad. *Br J Haematol* 1978; 40: 255-263.
21. **Olivieri NF, Koren G, Matsui D, Liu P, Blendis L, Cameron R et al.** Reducción de Hierro Almacenado en Tejido y Normalización de Ferritina en Suero durante el Tratamiento con el Quelante de Hierro Deferiprona en Talasemia intermedia. *Blood* 1992; 79(10):2741-2748.
- 30 22. **Al-Refaie FN, Sheppard L, Nortey P, Wonke B, Hoffbrand AV.** Farmacocinética del Quelante oral de Hierro Deferiprona (Deferiprona) en Pacientes con Sobrecarga de Hierro. *Br J Haematol* 1995; 89:403-408.
- 35 23. Folleto Comercial de Novartis sobre on Desferal (Desferrioxamina). 1998. Switzerland, *Novartis Pharma AG*.
24. **Grady RW, Berdoukas VA, Rachmilewitz EA, Giardina PJ.** Combinación de Deferiprona y Desferrioxamina para optimizar la Quelación. 10ª Conferencia Internacional sobre Quelantes de Hierro en el Tratamiento de Talasemia y otras Enfermedades y Encuentro de Biomedicina Limassol, Cyprus Page 9. Marzo 2000.
- 40 25. **Töndury P, Zimmermann A, Nielsen P, Hirt A.** Hierro en Hígado y Fibrosis durante tratamiento a largo plazo con deferiprona en pacientes suizos con talasemia. *Br. J. Haematol.* 1998; 101(3):413-5.
26. **Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA et al.** Seguridad y Eficacia a largo plazo de terapia de quelación de hierro con deferiprona para talasemia grave. *N Engl J Med* 1998; 339(7): 417-423.
- 45 27. **Hoffbrand AV, Al-Refaie FN, Davis B, Siritanakatkul N, Jackson BFA, Cochrane J et al.** Ensayo a largo plazo de Deferiprona en 51 Pacientes con sobrecarga de Hierro y dependientes de transfusión. *Blood* 1998; 91(1): 295-300.
- 50 28. **Olivieri NF, Butany J, Templeton DM, Brittenham GM.** Fallo Cardíaco y Fibrosis de miocardio en un paciente con Talasemia Grave (TG) tratado con Deferiprona a Largo Plazo. *Blood* 92[10 (Suppl 1)], 532a. 1998.
- 55 29. **Cohen AR, Galanello R, Piga A, DiPalma A, Vullo C, Tricta F.** Perfil de Seguridad del quelante oral de hierro deferiprona: un estudio con múltiples centros. *Br J Haematol* 2000; 108:305-312.
30. **Agarwal MB, Rajadhyaksha G, Munot S.** Deferiprona: Un informe de 22 pacientes que lo han tomado durante más de una década. 10ª Conferencia Internacional sobre Quelantes de Hierro en el Tratamiento de Talasemia y otras Enfermedades y Encuentro de Biomedicina, Limassol, Cyprus, Page 3. Marzo 2000.
- 60 31. **Liu P.** Carta Personal del Dr. Liu sobre el cambio del fallo cardíaco en un paciente con talasemia tratado con deferiprona. Mayo 13, 1996.
- 65 32. **Ramm GA, Britton RS, Brunt EM, O'Neill R, Bacon BR.** Sobrecarga Hepática de Hierro en jerbos libres de patógeno no da como resultado fibrosis o cirrosis. *Bioiron*'99, P. 327. 1999.

33. **Hershko C., Link G., Konijn A. M.** Eficacia Relativa de desferrioxamina y deferiprona en la protección de Jerbos cargados con Hierro frente a la toxicidad de hierro no unido a transferrina (NTBI). *Blood* 94 (10): 422a; 1999.

34. **Porter JB.** Evaluación de Nuevos Quelantes de Hierro para Uso Clínico. *Acta Haematol* 1996; 95:13-25.

35. **Al-Refaie FN, Hershko C, Hoffbrand AV, Kosaryan M, Olivieri NF, Töndury P et al.** Resultados de Terapia a Largo Plazo con Deferiprona (Deferiprona): Un Informe por el Grupo de Estudio Internacional sobre Quelantes de Hierro Orales. *Br J Haematol* 1995; 91:224-229.

36. **G. Link, A. Pinson, y C. Hershko.** Habilidad de quelantes de hierro oralmente eficaces dimetilo y dietilo-hidroxipirido-4-uno y deferoxamina para restablecer la actividad de enzima tiólica sarcolema en células del corazón cargadas con hierro.. *Blood* 83 (9): 2692-2697, 1994.

37. **J. B. Porter, K. P. Hoyes, R. D. Abeysinghe, P. N. Brooks, E. R. Huehns, y R C. Hider.** Comparación de Toxicidad Subaguda y Eficacia de 3-Hidroxipiridina-4-Uno Quelantes de Hierro en Ratones con y sin Sobrecarga. *Blood* 78 (10):2727-2734, 1991.

38. **G. R Gale, W. H. Litchenberg, A. B. Smith, P. K. Singh, R. A. Campbell, y M. M. Jones.** Acciones comparativas con movilización en hierro de deferoxamina, 1,2-dimetil-3-hidroxipiridina-4-uno, y piridoxal isonicotinoil hidrazona en ratones con carga de hidroxamato. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 73 (3):299-313, 1991.

39. **C. Hershko, G. Link, A. Pinson, H. H. Peter, P. Dobbin, y R. C. Hider.** Movilización de Hierro procedente de células de miocardio por Quelantes 3-Hidroxipiridina-4-Uno: Estudios en Células del Corazón de Rata en Cultivo. *Blood* 77 (9):2049-2053, 1991.

40. **M. van der Kraaij, H. G. Van Eijk, y J. F. Koster.** Prevención de lesión cardiaca post-isquémica por el quelador de hierro activo oral 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridona (L1) y el antioxidante (+)-cianidanol-3. *Circulation* 80 (1):158-164, 1989.

41. **Y. Aydinok, G. Nisli, K. Kavakli, C. Coker, M. Kantar, y N. Cetingul.** Uso Secuencial de deferiprona y desferrioxamina en niños de escuela primaria con talasemia grave en Turquía. *Acta Haematol.* 102 (1):17-21, 1999.

42. **G. Faa y G. Crisponi.** Agentes quelantes de hierro en la práctica clínica. *Coordination Chemistry Reviews* 184:291-310, 1999.

43. **D. Kaul y S. Venkataram.** Formulación de pastilla con liberación mantenida para un Nuevo quelante de hierro. *Drug Dev. Indust. Pharm.* 18 (9):1023-1035, 1992.

44. **M. A. Barradas, J. Y. Jeremy, G. J. Kontoghiorghes, D. P. Mikhailidis, A. V. Hoffbrand, y P. Dandona.** Quelantes de Hierro inhiben agregación de plaquetas humanas, síntesis de tromboxano A2 y actividad de lipoxigenasa. *FEBS Lett.* 245(1,2):105-109, 1989.

45. **Maria Stearns.** Fármaco para Sobrecarga de Hierro, Seguridad que puede beneficiar a Pacientes que sufren Talasemia y Otros Desórdenes Sanguíneos. 1995-2000 *Science Daily Magazine*.

46. **Nancy F. Olivieri and Gary M. Brittenham.** Ensayos a Largo Plazo en Anemia de Cooley. Departamentos de Medicina y Pediatría, Hospital de Niños Enfermos, División de Hematología. *Universidad de Toronto, Canada (N.F.O.)* Sept. 27, 1999.

47. **N. F. Olivieri y G. Brittenham.** Ensayos a Largo Plazo de Deferiprona en Anemia de Cooley. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 80:217-222, 1998.

48. **Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Sheppard L, Hoffbrand AV.** 1,2-Dimetil-3-hidroxipiridina-4-uno, un quelante oralmente activo para el tratamiento de sobrecarga de hierro. *Lancet.* 1987 Jun 6;1(8545):1294-5

49. **Nathan DG.** Un quelante de hierro oralmente activo. *N Engl J Med.* 1995 Apr 6; 332(14):953-4.

50. **Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron RG, McClelland RA, Liu PP, Templeton DM, Koren G.** Terapia de quelación de hierro con deferiprona oral en pacientes con talasemia grave. *N Engl J Med.* 1995 Apr 6;332(14):918-22.

51. Base molecular del acta bioquímica y biofísica de la enfermedad v1500 n3 (Mar 17, 2000):p342-348

52. **Cohen AR, Martin MB.** Quelación de hierro con deferiprona oral en pacientes con talasemia. *N Engl J Med.* 1998 Dec 3;339(23):1713-4.

53. **Grady RW, Giardina PJ.** Quelación de hierro con deferiprona oral en pacientes con talasemia. *N Engl J Med.* 1998 Dec 3;339(23):1712-3.

54. **Wonke B, Telfer P, Hoffbrand AV.** Quelación de hierro con deferiprona oral en pacientes con talasemia. *N Engl J Med.* 1998 Dec 3;339(23):1712.
 55. **Stella M, Pinzello G, Maggio A.** Quelación de hierro con deferiprona oral en pacientes con talasemia. *N Engl J Med.* 1998 Dec 3;339(23):1712.
 56. **Callea F.** Quelación de hierro con deferiprona oral en pacientes con talasemia. *N Engl J Med.* 1998 Dec 3;339(23):1710-1.
 57. **Tricta F, Spino M.** Quelación de hierro con deferiprona oral en pacientes con talasemia. *N Engl J Med.* 1998 Dec 3; 339(23):1710.
 58. **Hershko C., Link G., y Ioav C.** Patofisiología de Sobrecarga de Hierro. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 850:191-201, 1998.
 59. **Mumby, S., Chaturvedi, RR., Brierley, J., Lincoln, C., Petros, A., Redington, A.N., Gutteridge, J.M.C.,** Sobrecarga de hierro en pediatría con bypass pulmonary. Base molecular de acta bioquímica y biofísica de enfermedad: v1500 n3 (Mar 17, 2000):p 342-348
 60. **Y. Tung, F. J. Farrell, T. M. McCashland, R. G. Gish, B. R Bacon, E. B. Keefte, y K. V. Kowdley.** Seguimiento a Largo Plazo tras transplante de hígado en pacientes con sobrecarga hepática de hierro. *Liver Transpl. Surg.* 5:369-374, 1999.
 61. **Telfer PT, Prestcott E, Hoden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B.** Concentración hepática de hierro combinada con control a largo plazo de ferritina en suero para predecir complicaciones de sobrecarga de hierro en talasemia grave [Citación en Proceso]. *Br J Haematol* 2000; 110(4):971-977.
 62. **Wonke B, Anderson L, Pennell D.J.** Tratamiento en Quelación de Hierro con Base de Imagen de Resonancia Magnética (IRM) en Talasemia Grave. [Resumen] 11 a Conferencia Internacional sobre Quelación Oral, Catania, Italy, Páginas 61-65, 2001.
- Existen más de 250 artículos en la bibliografía revisada que hacen referencia a deferiprona y 49 de estos datos presentes (en el momento de esta redacción) sobre el uso de deferiprona en pacientes con sobrecarga de hierro. La mayor parte de estas referencias demuestran la seguridad y eficacia de este fármaco en el tratamiento de tales pacientes, en particular aquellos con talasemia grave. Sin embargo, existe cierta disputa en torno a la eficacia y seguridad de deferiprona como agente quelante oral, en particular en el Artículo con referencia 26 y por parte de varios autores en una serie de cartas al editor (referencias 52 a 55). A pesar de que existen algunos debates en relación a las habilidades de la deferiprona, en la dosis comúnmente empleada de 75 mg/kg/día, para reducir la concentración de hierro en el hígado en comparación con la desferrioxamina, empleada en dosis óptimas, no existe bibliografía que demuestre que la deferiprona posea un mayor efecto cardioprotector en comparación con la desferrioxamina, o que pueda tener tal actividad más allá de su habilidad general para reducir la carga total de hierro en el cuerpo.
- El primer informe de uso de deferiprona para reducir los niveles elevados de hierro en el cuerpo de humanos se publicó en 1987 por Kontoghiorges, el descubridor del fármaco (referencia 48). A continuación existieron una serie de informes positivos por parte de investigadores en diferentes países, entre los que se incluye Inglaterra, Países Bajos, Italia, India y Canadá, y particularmente la publicación aparecida en la Revista de Medicina de Nueva Inglaterra en 1995 que informaba sobre la eficacia inequívoca a largo plazo de deferiprona en la reducción de hierro almacenado en el cuerpo, y que debería ofrecerse a pacientes que no sean capaces de usar desferrioxamina. Esto ya había sido documentado previamente en un encuentro científico en 1994 (Referencia 11).
- La referencia 35 por Al-Refaie *et al* establecía que su estudio no deja ninguna duda sobre el hecho de que la deferiprona provoca un equilibrio negativo de hierro en pacientes con talasemia. Sin embargo, la referencia proporciona que no debe hacerse un uso descontrolado de deferiprona hasta que haya una determinación de la incidencia verdadera de la toxicidad de deferiprona.
- Ha aparecido un serio efecto adverso, agranulocitosis (un profundo descenso de glóbulos blancos que pueden no proteger contra la infección), de acuerdo con varios autores, incluyendo los de la referencia nº 10, que indica que dos pacientes tratados con deferiprona han desarrollado agranulocitosis. Este estudio concluyó que debería facilitarse información para determinar seguridad eficacia a largo plazo de deferiprona, en particular con respecto a agranulocitosis. La Referencia 29 por Cohen *et al* trata los resultados de un gran estudio relativo a la seguridad de deferiprona y descubre que el desarrollo de agranulocitosis fue en torno al 1%, que es menos común que lo previamente estimado a partir de estudios más pequeños y de informes de casos.
- La referencia 21 trata sobre la evidencia relativamente temprana en humanos de reducción de hierro inducida por deferiprona en el hígado y corazón. La referencia debate la importancia de un quelante de hierro oral en contraste con el uso de desferrioxamina y sus infusiones nocturnas dolorosas. Un agente oral quelante sería por lo tanto deseable, tal y como concluyó el informe.

Sin embargo, en un artículo posterior en la Revista de Nueva Inglaterra de Informes Medicinales (1998) por el mismo autor principal (Referencia 26), se expone que la deferiprona no controla de manera adecuada la carga de hierro en el cuerpo en pacientes con talasemia y puede incluso empeorar la fibrosis hepática inducida por hierro. La referencia 28, por el mismo autor principal, debate el desarrollo de fallo del corazón en un paciente de 23 años de edad tras estar tratado con deferiprona. La referencia indicaba que el paciente había sido tratado con desferrioxamina durante 15 años hasta 1993, año en el que el tratamiento con deferiprona comenzó. El autor de este informe sugirió que la deferiprona podría contribuir al fallo cardíaco y a fibrosis cardíaca.

La referencia 25 por Tondury *et al* trata sobre el tratamiento a largo plazo (hasta 8 años) de pacientes con talasemia tratados con deferiprona y concluyó que no existió fibrosis de hígado inducida por el fármaco en sus pacientes, a pesar de que notó que hubo un incremento de concentraciones de hierro en el hígado de algunos de estos pacientes.

La referencia 24 por Faa y Crispone debate problemas relacionados con el desarrollo de quelantes de hierro orales no tóxicos con particular énfasis en la utilidad y seguridad de deferiprona.

Se cree que la toxicidad del corazón inducida por hierro se debe, al menos en parte, a la acumulación de hierro en los miocitos. Por lo tanto, la evidencia de que la deferiprona elimina el hierro del corazón apoyaría, aunque no probaría, la hipótesis de un efecto cardioprotector de la deferiprona. Un estudio pionero indicó que no existían tales efectos, al menos en un modelo de ratón que Gale *et al* estudió (referencia 38) que descubrió que ninguno de los compuestos estudiados, siendo desferrioxamina y deferiprona entre otros, reducían las concentraciones de hierro del corazón en el modelo animal. Sin embargo, más tarde, Hershko (referencia 12) presentó que tanto la desferrioxamina como la deferiprona eran efectivas en la eliminación de hierro en miocitos neonatales de ratas cargadas con hierro (células de corazón estudiadas *in vitro*). Un hallazgo de particular interés fue el que indicó que, en concentraciones equimolares, la desferrioxamina eliminó más hierro que la deferiprona. La observación demostró que ambos compuestos fueron igualmente efectivos en la protección de miocitos contra daño provocado por hierro, a pesar de que desferrioxamina eliminó más hierro en las concentraciones empleadas.

Los hallazgos en el estudio *in vitro* mencionado de miocitos neonatales de rata fueron consistentes con el estudio en humanos, lo que sugirió la existencia de niveles menores de hierro en el corazón durante la terapia con deferiprona, pero no se observó ningún beneficio en la función del corazón en estos pacientes. El primer informe de una reducción aparente en la cantidad de hierro en el corazón de un paciente con talasemia, basado en datos de imagen de resonancia magnética (IRM), fue presentado en 1994 (Referencia 11). El segundo fue presentado por el mismo autor un año más tarde (Referencia 10). Sin embargo, debido a que la IRM se considera un instrumento semi-cuantitativo en su habilidad por medir concentraciones de hierro cardíaco, y debido a que no se conoce la relación entre el nivel de hierro cardíaco y enfermedad del corazón inducida por hierro, habría sido inapropiado en aquel momento haber conectado estas observaciones con un reducido riesgo de enfermedad de corazón. Además, este autor posteriormente estableció la hipótesis de que la deferiprona es tóxica para el corazón (Referencia 28).

Otro factor potencial contribuyente a la generación de enfermedad de corazón en condiciones de sobrecarga de hierro es "hierro no unido a transferrina" (NTBI), que se cree que representa hierro unido a un grupo heterogéneo de portadores no-específicos y/o sin proteínas, como citrato. La bibliografía actual sugiere que los elevados niveles de NTBI pueden jugar un papel importante en el desarrollo de enfermedad del corazón en pacientes con sobrecarga de hierro y que una reducción en estos niveles puede disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades del corazón (Referencia 58).

Existen algunas publicaciones recientes que apoyan el descubrimiento de los efectos cardioprotectores de deferiprona, incluyendo uno publicado hace unos meses por Mumby *et al* (Referencia 59), donde los autores afirman "Nuestros datos sugieren que los pacientes pediátricos tienen mayor riesgo de sobrecarga de hierro durante bypass pulmonar, y que algunas formas de terapia con quelación pueden ser ventajosas para disminuir la fuerza oxidativa". El solicitante subraya que esta sugerencia por estos autores no se refiere a la carga crónica de hierro en condiciones tales como la talasemia, sino a una posible situación de carga aguda de hierro, de una magnitud mucho inferior a la talasemia, que teóricamente se da durante el procedimiento de bypass cardiopulmonar durante operación al corazón. La referencia 40 por el Dr. Van der Kraaij e tal expuso que puede existir protección por medio de la administración de quelante de hierro oralmente activo deferiprona que puede ser un enfoque prometedor y fácilmente admisible para establecer protección cardíaca post-isquémica en pacientes. Otra publicación (Referencia 13 por De Franceschi *et al*), afirma que la terapia con deferiprona puede eliminar el hierro libre patológico de los eritrocitos con membrana talasémica, independientemente de su habilidad para disminuir el hierro total en el cuerpo. Esto también puede relacionarse indirectamente con el efecto cardioprotector de la deferiprona.

Se hace referencia a la Patente de Estados Unidos N° 4,840,958 por Hider *et al* que reivindica un método de tratamiento de un paciente que tiene una concentración tóxica de hierro en el cuerpo y que consiste en la administración a dicho paciente por boca, por intestino o por vía parenteral, una cantidad efectiva para reducir dicha concentración tóxica de un compuesto de 3-hidroxipirida-4-uno que en una realización es deferiprona. Ver también la línea 65, en la columna 6. Se hace además referencia a la Patente de Reino Unido 2,118,176 de Hider *et al*.

Finalmente, la referencia 43, por Kaul y Venkataran discute la liberación controlada de deferiprona en formulaciones en pastilla que, tal y como normalmente se esperarían por aquellos expertos en la técnica, incluye Eudragit (una marca), un polímero con base acrílica, e hidroxipropilmetilcelulosa.

Por lo tanto, mientras que una crítica general de la bibliografía revela que la deferiprona es efectiva en la eliminación de hierro de pacientes que tienen carga de hierro (sin tener en cuenta algunos enfoques discrepantes), no está claro ni definido si dicha actividad daría como resultado una disminución en enfermedad del corazón inducida por hierro y en la prolongación de la vida. No se muestra en ningún sitio que la función cardiosselectiva/preferente de la deferiprona en la relación con la desferrioxamina y/o otros agentes quelantes cuando se administra a pacientes que tienen sobrecarga de hierro.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención usar deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades cardíacas inducidas por hierro o complicaciones cardíacas en un paciente con sobrecarga de hierro, como talasemia o enfermedades similares.

Es además un objeto de la presente invención proporcionar un método para invertir y/o prevenir enfermedad cardíaca inducida por hierro en un paciente con sobrecarga de hierro, como talasemia o enfermedades similares.

Otros objetos adicionales de la invención serán bienvenidos para aquellos expertos en la técnica cuando se considere el siguiente resumen de la invención y la descripción detallada de las realizaciones preferentes relacionadas con la misma.

Resumen de la invención

Ahora, los solicitantes han descubierto que el uso de deferiprona en cantidades efectivas como agente quelante de hierro para pacientes que sufren condición de sobrecarga de hierro como la encontrada en aquellos que sufren, por ejemplo, talasemia, hemocromatosis, o enfermedades similares proporciona una prevención/estabilización/reducción inesperada del riesgo de enfermedades del corazón como fallo cardíaco y complicaciones cardíacas provocadas por hierro. Hemos descubierto de manera inesperada que la deferiprona tiene una función cardiosselectiva/preferente cuando se compara con la desferrioxamina o agentes quelantes alternativos utilizados en pacientes que sufren sobrecarga de hierro. También hemos determinado que se obtienen ciertos beneficios mediante la administración de deferiprona junto con desferrioxamina a pacientes que sufren sobrecarga de hierro.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la invención hemos proporcionado un uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedad del corazón provocada por hierro (como fallo cardíaco, y complicaciones cardíacas inducidas por hierro) en un paciente con sobrecarga de hierro, como talasemia o enfermedades similares, de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma suficiente para tratar o prevenir la condición de sobrecarga de hierro (enfermedad cardíaca producida por hierro) normalmente asociada con talasemia o enfermedades similares.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, hemos proporcionado un nuevo uso de deferiprona en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedad cardíaca inducida por hierro como fallo cardíaco y complicaciones cardíacas provocada por hierro en un paciente con sobrecarga de hierro como talasemia o enfermedades similares. Una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma suficiente para tratar la condición de sobrecarga de hierro (enfermedad cardíaca producida por hierro) normalmente asociada con talasemia o enfermedades similares puede administrarse al paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se facilita un uso nuevo de deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para la prevención/estabilización/reducción del riesgo de enfermedades del corazón como fallo cardíaco y complicaciones cardíacas provocadas por hierro en pacientes que tienen condición de sobrecarga de hierro asociada con talasemia o enfermedades similares.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se facilita el uso de una cantidad terapéutica efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable en la fabricación de un medicamento para la prevención/estabilización/reducción del riesgo de enfermedades del corazón como fallo cardíaco y complicaciones cardíacas provocadas por hierro en paciente que tienen condición de sobrecarga de hierro asociada con talasemia o enfermedades similares. Una cantidad efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable suficiente para tratar la condición de sobrecarga de hierro normalmente asociada con talasemia o enfermedades similares puede administrarse al paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se facilita uso en, o uso en la fabricación de un medicamento para prevenir/estabilizar/reducir el riesgo de enfermedades del corazón como fallo cardíaco y complicaciones cardíacas provocadas por hierro en pacientes que tienen condición de sobrecarga de hierro como talasemia o enfermedades similares de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable suficiente para tratar la condición de sobrecarga de hierro normalmente asociada con talasemia o enfermedades similares.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un uso nuevo de deferiprona en la fabricación de un fármaco para prevenir/estabilizar/reducir el riesgo de enfermedades del corazón como fallo cardíaco y complicaciones cardíacas provocadas por hierro en pacientes que tienen condición de sobrecarga de hierro como talasemia o enfermedades similares que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable suficiente para tratar la condición de sobrecarga de hierro normalmente asociada con talasemia o enfermedades similares.

Cantidades efectivas de deferiprona para administración de acuerdo con la invención, no sólo eliminan hierro del cuerpo, como la desferrioxamina, sino que también es capaz de enlazarse con el hierro disponible en el interior y/o en contacto con los órganos vitales y de este modo disminuye el daño provocado por el hierro en dichos órganos vitales. Los solicitantes han descubierto que la administración de estas cantidades efectivas da como resultado que dichos pacientes tengan un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas en comparación con los pacientes tratados con desferrioxamina. El mecanismo del aparente efecto cardioprotector de deferiprona puede ser debido a su lipofilicidad y a su bajo peso molecular. Por consiguiente, la deferiprona puede cruzarse fácilmente con las membranas celulares y enlazarse con el hierro intracelular. Podría postularse que incluso en concentraciones relativamente altas de hierro en hígado, la deferiprona puede eliminar el hierro directamente de los miocitos, disminuyendo o previniendo de este modo el daño provocado por el hierro. Esto nunca se ha demostrado para desferrioxamina.

A pesar de que DFO reduce el almacén general de hierro en el cuerpo, no es cardiopreferencial cuando se administra por vía subcutánea, incluso para aquellos que pueden (85%) cumplir el difícil régimen parenteral. La mejor interpretación del solicitante es que la deferiprona se cruza fácilmente con las membranas y se enlaza con el hierro intracelular. Una explicación puede implicar su lipofilicidad, el bajo peso molecular, y la carga neutral a un pH de 7.4.

De acuerdo con incluso otro aspecto de la invención se proporciona un uso nuevo de deferiprona en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento, o inversión de enfermedad del corazón en un paciente que tiene una condición del corazón con sobrecarga de hierro. Una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona, o una sal de la misma fisiológicamente aceptable con el fin de reducir preferentemente el hierro almacenado en el corazón en comparación con órganos/tejidos menos crítico en el cuerpo puede administrarse al paciente.

De acuerdo incluso con otro aspecto de la invención se facilita una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable o su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento o inversión de enfermedad del corazón en pacientes que tienen una condición del corazón con sobrecarga de hierro. Una cantidad efectiva de deferiprona, o una sal de la misma fisiológicamente aceptable para reducir preferentemente el hierro almacenado en el corazón en comparación con el hierro almacenado en órganos/tejidos menos crítico en el cuerpo puede administrarse al paciente.

De acuerdo incluso con otro aspecto de la invención se facilita un uso nuevo de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable en la fabricación de un fármaco para la prevención, tratamiento o inversión de enfermedad del corazón en pacientes que tienen una condición del corazón con sobrecarga de hierro que consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable para reducir preferentemente el hierro almacenado en el corazón en comparación con el hierro almacenado en órganos/tejidos menos crítico en el cuerpo.

De acuerdo incluso con otro aspecto de la invención se facilita un uso nuevo de deferiprona en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento o inversión de enfermedad del corazón en pacientes que tienen una condición del corazón con sobrecarga de hierro. Una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable para reducir/eliminar preferentemente y de manera directa el hierro (por ejemplo, hierro intracelular) almacenado en el corazón puede administrarse al paciente.

De acuerdo incluso con otro aspecto de la invención se facilita un uso nuevo de deferiprona en la fabricación de un medicamento para prevenir/tratar/invertir la incidencia de enfermedad cardíaca inducida por hierro en paciente con condición de sobrecarga de hierro como talasemia o enfermedades similares. Una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable, donde la eficacia de la deferiprona es cardiopreferencial cuando se compara con su habilidad para reducir el hierro total almacenado en el cuerpo puede administrarse al paciente.

De acuerdo incluso con otro aspecto de la invención se facilita un uso en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento o inversión de enfermedad del corazón en pacientes que tienen una condición del corazón con sobrecarga de hierro de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable para reducir preferentemente el hierro almacenado en el corazón en comparación con órganos/tejidos menos críticos del cuerpo.

De acuerdo incluso con otro aspecto de la invención se facilita un uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención, o inversión de enfermedad del corazón en pacientes que tienen una condición del corazón con sobrecarga de hierro de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable para reducir preferentemente el hierro almacenado en el corazón en comparación con el hierro almacenado en órganos/tejidos menos críticos del cuerpo.

De acuerdo incluso con otro aspecto de la invención se facilita un uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, o inversión de enfermedad del corazón en pacientes que tienen una condición del corazón con sobrecarga de hierro de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable para reducir preferentemente el hierro almacenado en el corazón en comparación con el hierro almacenado en órganos/tejidos menos críticos del cuerpo.

De acuerdo incluso con otro aspecto de la invención se facilita un uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención, o inversión de enfermedad del corazón en un paciente que una condición del corazón con sobrecarga de hierro de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable para conseguir una reducción/eliminación de hierro preferente y directa del hierro almacenado en el corazón (por ejemplo, hierro intracelular).

De acuerdo con incluso otro aspecto de la invención se proporciona un uso nuevo en la fabricación de un medicamento para prevenir/tratar/invertir la incidencia de enfermedades cardíacas inducidas por hierro en paciente con una condición de sobrecarga de hierro como talasemia y enfermedades similares, de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable, donde la eficacia de la deferiprona es cardiodiferencial cuando se compara con su habilidad para disminuir el total de hierro almacenado en el cuerpo.

Preferiblemente los usos y métodos previamente descritos comprenden además la deferiprona farmacéutica o su sal fisiológicamente aceptable para prevenir/estabilizar/reducir el riesgo de enfermedad del corazón como fallo cardíaco y complicaciones cardíacas provocadas por hierro en pacientes que tienen una condición de sobrecarga de hierro como talasemia o enfermedades similares y además comprende una forma de dosis oralmente administrable o una sal de la misma fisiológicamente aceptable con otros excipientes tal y como lo entendería un experto en la técnica. Preferiblemente, la administración diaria de una cantidad de deferiprona y sal de la misma fisiológicamente aceptable se encuentra sustancialmente en el rango de hasta 150 mg/kg del peso corporal del paciente, o de manera alternativa hasta 125 mg/kg, o en otra realización hasta 75 mg/kg. Tal y como se muestra, se asume que el peso corporal es un individuo de 50-60 kg en el caso de talasemia, o sino de un individuo de 70 kg. En una realización, la administración de una cantidad de dosis de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable es preferentemente 25 mg/kg administrados tres veces al día.

Preferiblemente, la deferiprona se administra de una manera seleccionada del grupo de ruta intravenosa, transdérmica, rectal, oral, bucal o auditiva. En una realización preferente, la deferiprona se administra por vía oral. En una realización, la forma de dosis es una formulación de liberación controlada preferiblemente hecha de acuerdo con el conocimiento común de un profesional de la técnica. Teniendo un nivel constante de deferiprona en el cuerpo, lo protegemos contra el desarrollo de daño en el corazón provocado por hierro no unido a transferrina. A pesar de que la formulación actual proporciona protección, los niveles de sangre caen a niveles muy bajos después de aproximadamente 4 horas. Por lo tanto, la formulación de liberación controlada proporciona un mayor nivel de protección proporcionando niveles elevados de sangre a lo largo del periodo de dosis.

A pesar de que las composiciones que incorporan un diluyente líquido pueden emplear para administración oral, es preferente emplear composiciones que incorporan un portador líquido, por ejemplo un portador sólido convencional como almidón, lactosa, dextrina o estearato de magnesio que proporciona una forma de dosis oral adecuada que es estable y que no se degrada. Otras formas de administración diferentes a la inyección o administración oral también pueden emplearse como por ejemplo por medio de uso de supositorios.

Breve descripción de las figuras

La invención se ilustrará ahora con referencia a la siguiente Breve Descripción de las Figuras y Descripción Detallada de las Realizaciones.

La Figura 1 es una tabla con flechas que muestra una comparación de la función cardíaca de una población tomada como muestra.

La Figura 2 es una Análisis Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad de corazón durante el periodo de estudio.

Descripción detallada de las realizaciones

Las referencias numéricas en esta discusión se refieren a la lista de referencias listadas en el contexto de la invención.

La eficacia de quelación de hierro por medio de terapia con desferrioxamina, en sujeto con talasemia grave es conocida. Infusiones subcutáneas diarias de desferrioxamina han demostrado mejorar la disfunción hepática, cardíaca y endocrinológica, aumentar el crecimiento y la maduración sexual, y prolongar la supervivencia en pacientes con carga de talasemia grave.^{1,2,3,4,5} Sin embargo, la enfermedad cardíaca inducida por hierro permanece como una causa frecuente de morbilidad en pacientes con talasemia y es aún la responsable del 70% de muertes entre estos sujetos⁶. Una reducción controlada de carga de hierro, tal y como se mide por la proporción de ferritina de suero dando como resultado una cifra inferior a 2500 µg/L, y la habilidad para ser compatible con infusiones diarias de desferrioxamina han resultado ser los factores más importantes en la supervivencia entre paciente con talasemia grave.^{1,7} La edad de inicio de terapia por quelación y la concentración hepática de hierro pueden también afectar al desarrollo de enfermedad cardíaca.^{4,6}

Deferiprona, (1,2-dimetil-3-hidropirida-4-uno), es un quelante de hierro oralmente activo que ha sido aprobado para pacientes con talasemia grave para aquellos en los que la desferrioxamina está contraindicada o que presentan una seria toxicidad con la terapia de desferrioxamina. Los resultados de estudios clínicos han demostrado la habilidad de la deferiprona para eliminar el hierro del cuerpo.^{8,9} Puede ser relativamente selectiva en la eliminación de hierro del corazón.^{10,11,12} Dicha actividad puede funcionar gracias a las propiedades psicoquímicas de la deferiprona, permitiendo el cruce de membranas celulares cardíacas y la eliminación directa de hierro intracelular, en oposición a la acción más generalizada de la desferrioxamina que parece disminuir el hierro cardíaco indirectamente por medio de la disminución de hierro total en el cuerpo. Por otra parte, han aparecido preocupaciones sobre el papel que pueden jugar los quelantes de hierro bidentados en reacciones Fenton bajo condiciones de enlace incompleto de hierro¹⁴, a pesar de que evidencias más recientes descartan la posibilidad cuando se emplean sistemas *in vitro* biológicamente relevantes para el estudio de especies reactivas a oxígeno¹⁵. Por lo tanto, mientras los estudios *in vivo* (estudios con animales) e *in vitro* son útiles, y los datos de estudios clínicos son necesarios para evaluar la eficacia a largo plazo de deferiprona en la prevención/estabilización/reducción de enfermedad cardíaca inducida por hierro.

A pesar de que la eficacia a largo plazo de deferiprona ha sido evaluada en varios ensayos clínicos, no hay información disponible sobre la eficacia a largo plazo de deferiprona en la prevención de complicaciones cardíacas provocadas por hierro o en la prolongación de supervivencia en sujetos con talasemia grave.

Mientras que un estudio prospectivo que compara pacientes tratados y no tratados con deferiprona no es posible, debido a razones étnicas, se han obtenido datos significativos al llevar a cabo un estudio retrospectivo que compara enfermedad y supervivencia cardíaca en pacientes tratados con deferiprona y desferrioxamina. Un análisis preliminar de los datos de uno de los centros participantes en un ensayo a largo plazo nos permitió determinar que el uso de deferiprona prevendrá la incidencia de enfermedad cardíaca inducida por hierro en pacientes con talasemia grave, y que la protección es mayor que la predicha por su habilidad para disminuir solamente el hierro total del cuerpo.

El solicitante ha explorado este asunto en profundidad y aquí proporciona una visión sobre la prevalencia y progresión de enfermedad cardíaca, y sobre la supervivencia de pacientes tratados con deferiprona durante 4 o más años y compara los resultados con aquellos pacientes tratados con infusiones subcutáneas diarias de desferrioxamina durante el mismo periodo de tiempo. Los resultados de este estudio se establecen a continuación y también hacen referencia a la bibliografía previamente listada para interpretar los hallazgos y situarlos en perspectiva.

Métodos

Diseño del Estudio

El estudio se realizó en un único centro, fue un análisis retrospectivo de registros médicos de la incidencia de enfermedad cardíaca y de la supervivencia de todos los sujetos con talasemia seria tratados con deferiprona o con desferrioxamina en el Centro Microcitemie de la Universidad de Turín desde el 1 de enero de 1995. Se evaluaron los registros médicos de todos los pacientes ≥ 5 años de edad en el momento de inicio del periodo de estudio y los que tenían diagnóstico de talasemia grave confirmado por las pruebas del laboratorio (electroforesis y/o análisis de ADN) y los criterios clínicos (dependencia de hemoglobina y transfusiones de los pacientes). Los pacientes con anemia diferente a la talasemia grave, que eran positivos del anticuerpo VIH, o que tenían un historial de tumor maligno o necesidad de radiación o quimioterapia no se incluyeron en este estudio.

Todos los pacientes fueron sometidos al mismo régimen de transfusión orientado a mantener los niveles de hemoglobina previos a la transfusión en 9.5-10.0 g/dL y la hemoglobina media a 12.0 g/dL. En cada episodio de transfusión de glóbulos rojos, cada paciente fue entrevistado y sometido a evaluación clínica por parte de un médico. La sobrecarga de hierro fue determinada por un análisis mensual de aporte de hierro y por análisis trimestrales de ferritina en suero. Algunos pacientes también tuvieron un examen anual de su concentración de hierro en hígado, determinada por susceptometría magnética SQUID (Hamburgo, Alemania) o por ensayo bioquímico de muestras de biopsia de hígado.

Además de la evaluación clínica y las pruebas en el laboratorio, los pacientes fueron sometidos a examen cardíaco periódico y a un análisis por un cardiólogo, que además del examen físico incluía un ecocardiograma y un Holter electrocardiográfico de 24 horas si se indica. La enfermedad cardíaca se clasificó, de acuerdo con los criterios definidos por la Asociación Cardíaca de Nueva York¹⁷, por un cardiólogo con experiencia en problemas del corazón en sujetos con hemoglobinopatías y que no fue consciente de la terapia de quelación de los pacientes. El empeoramiento de la Función Sistólica (FS) o la Fracción de Eyección (FE) se definió como un resultado anormal en el último examen en paciente con un resultado normal en el primer examen del estudio. La mejora se definió como un resultado normal en el último examen para pacientes con un resultado anormal en el primer examen. El primer examen cardíaco se consideró como valor de línea base para cada paciente. Para pacientes con más de un examen ecocardiográfico en un año del estudio, el cambio se basó en la media de los resultados de ese año.

Comenzando en 1995, una proporción sustancial de sujetos sometidos a un seguimiento en el centro fue tratada con deferiprona, en ensayos clínicos o para terapia compasiva. Para estos pacientes, se administró deferiprona en una dosis de 25 mg/kg de peso corporal, tres veces al día. El resto de los pacientes tuvieron una terapia mantenida con desferrioxamina (20 a 60 mg/kg/día), administrada como una infusión subcutánea durante 8 a 12 horas, de 4 a 7 días por semana excepto en paciente. A pesar de que 2 pacientes en el grupo de desferrioxamina tuvieron su quelación intensificada con la quelación intravenosa durante el periodo de este estudio, no fueron excluidos del análisis.

Para pacientes tratados con tolerancia a la desferrioxamina con terapia de quelación se incluyó lo siguiente en cada ocasión de transfusión:

- 1.0 una entrevista individual enfocada a la tolerancia de un enfoque sin directrices,
- 2.0 el examen de los puntos de infusión,
- 3.0 la comparación del número de infusiones prescritas con el número de infusiones informadas por el paciente,
- 4.0 registros del infusor electrónico Crono® (Cane S.r.l, Italia) que registra el número de infusiones, y
- 5.0 los registros farmacéuticos de desferrioxamina, jeringuillas y agujas empleadas.

Para pacientes oralmente tratados con deferiprona, además de la entrevista individual, la conformidad o tolerancia se examinó en cada transfusión por la tapa electrónica MEMS® (Medication Event Monitoring System, Ardex Ltd, Suiza) que registra el tiempo y la fecha de cada apertura de un envase de deferiprona. Se supuso que cada registro de apertura de un envase representaba una dosis administrada. La tolerancia también se midió por conteos mensuales del número de pastillas de deferiprona dispensadas y devueltas. Para pacientes cuya terapia con cualquiera de los quelantes se interrumpió durante más de 4 semanas durante el periodo de estudio, la tolerancia no se calculó durante el intervalo de interrupción, pero se calculó de modo separado durante los diferentes periodos de tratamiento.

El consumo de sangre se calculó anualmente empleando un método previamente estandarizado¹⁸ en base al peso neto y al hematocrito de la sangre transfundida, y se almacenó en un sistema específico computerizado.

El Comité Institucional de Revisión (IRB) del las Autoridades Sanitarias Regionales de Turín, Italia, estudiaron y aprobaron el protocolo de estudio. Se obtuvo el consentimiento para el estudio de las tablas médicas de paciente y, para aquellos menores de 18 años, de sus tutores.

Análisis Estadístico

Para evaluar las diferencias en la línea base entre los dos grupos de paciente que podían tener un impacto en la incidencia de enfermedad y/o supervivencia cardíaca, se analizaron los siguientes parámetros clínicos y de laboratorio al inicio del estudio:

- 1) Género
- 2) Edad
- 3) Edad al inicio de terapia de quelación
- 4) Aportación de hierro transfusional en el año anterior al estudio
- 5) Resultados de ferritina en suero al inicio del periodo de estudio
- 6) Porcentaje de pacientes con resultados de más del 50% de ferritina en suero mayor que 2,500 µg/L
- 7) Porcentaje de pacientes con anticuerpos de VIH
- 8) Concentración de hierro en hígado durante el año anterior al periodo de estudio
- 9) Resultados de excreción urinaria de hierro en el año anterior al estudio
- 10) Incidencia de pacientes con enfermedad cardíaca (NYHA, Asociación Cardíaca de Nueva York, clase I a IV) en su primer examen cardíaco

Se emplearon los siguientes parámetros para comparación al terminar el estudio:

- 1.0 Análisis Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad del corazón
- 2.0 Aporte de hierro por transfusión
- 3.0 Media de todos los resultados de ferritina en suero durante el último año del estudio
- 4.0 Porcentaje de pacientes con resultados de más del 50% de ferritina en suero mayor que 2,500 µg/L durante el periodo del estudio

5.0 Tolerancia a la quelación

6.0 Concentración de hierro en hígado

5 7.0 Media de todos los resultados de excreción urinaria de hierro en el último año del estudio

8.0 Incidencia de pacientes con enfermedad cardíaca (NYHA clase I a IV) en su último examen cardíaco

10 9.0 Empeoramiento o mejora de la clasificación NYHA.

Se emplearon dos muestras en pruebas t o pruebas Chi-cuadrado, cuando fue apropiado, para comparar las características de la línea base de los dos grupos de tratamiento.

15 El análisis Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad cardíaca para pacientes que estaban libres de enfermedad (NYHA no aplicable = 0) en el inicio del periodo de estudio se realizó usando el procedimiento LIFETEST de SAS (Instituto SAS, Cary, NC). La comparación principal de dos grupos se basó en la prueba log-rank. Como no todos los pacientes tuvieron un examen cardíaco al inicio del periodo de estudio (año 0), el tiempo de desarrollo de enfermedad cardíaca se calculó como la diferencia temporal entre la primera clase disponible NYHA 0 y la primera incidencia de una clase NYHA mayor que 0. Además del análisis Kaplan-Meier, la incidencia de pacientes con un empeoramiento de su clase NYHA del primero al último examen cardíaco se determinó para cada grupo de tratamiento. Cada prueba Chi-cuadrado se llevó a cabo para comparar la incidencia entre los dos grupos. La incidencia de pacientes con enfermedad cardíaca diagnosticada en el primer examen cardíaco que mostraron una mejora de su clase NYHA durante el estudio fue determinada y comparada entre los dos grupos de tratamiento usando la prueba exacta de Fisher.

25 Para evaluar las diferencias relacionadas con la terapia de quelación entre los dos grupos de sujetos, tras el inicio del estudio, se llevaron a cabo pruebas t o pruebas Chi-cuadrado con 2 muestras para comparar su aportación de hierro transfusional, ferritina en suero, porcentaje de sujetos con más del 50% de sus datos sobre ferritina en suero mayores que 2500 µg/L durante el estudio, tolerancia a la terapia de quelación, concentración de hierro en el hígado y excreción urinaria de hierro.

30 Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales con un error del tipo 1 (α) de 0.05. Se usó SAS (versión 6.12) para realizar todas las pruebas estadísticas.

35 *Seguimiento de Documentación*

Se realizó un estudio de la fuente de documentación como tablas clínicas, informes de exámenes cardíacos y errores en laboratorio. El seguimiento se llevó a cabo con un 100% de verificación del documento fuente de los exámenes cardíacos con datos críticos y 10% de verificación del documento fuente para datos no críticos (p. ej. resultados de ferritina en suero). El índice de error total aceptado fue 0% para datos críticos y menos o igual a 0.5% para datos críticos.

45 La metodología empleada en este estudio fue un análisis en retrospectiva de datos bien documentados. Es importante facilitar la máxima información posible en el análisis retrospectivo para prevenir un margen de error en la selección, en el caso de haber. Al mantener esta filosofía, se incluyeron los datos para todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Cuando se comparó un parámetro en los grupos de deferiprona y desferrioxamina, se identificó el número de sujetos que se incluyeron en cada grupo. La Figura 1 proporciona una ilustración gráfica de los principales grupos comparativos.

50 *Resultados*

Un total de 126 pacientes de 168 pacientes con talasemia grave, habían sido tratados con desferrioxamina o deferiprona durante 4 o más años en el Centro de Microtemie desde el 12 de enero de 1995. Seis de los 168 pacientes tenían menos de 5 años al inicio del periodo de estudio y no fueron evaluados. Once pacientes adicionales también fueron excluidos del estudio porque no existía información disponible sobre la terapia con quelación o el estado cardíaco. Los 24 pacientes restantes se excluyeron del análisis por no haberles recetados deferiprona o desferrioxamina durante al menos 4 años durante el periodo del estudio. Un paciente tratado con deferiprona se mantuvo en el análisis a pesar de haber interrumpido la terapia durante aproximadamente un año durante el periodo de estudio.

60 Todos salvo uno de los 126 pacientes fueron sometidos a quelación regularmente con infusiones subcutáneas diarias de desferrioxamina antes de iniciar el periodo de este estudio. En 1995, cuarenta y ocho de estos pacientes habían cambiado su terapia de quelación a deferiprona (administración oral) mientras que los 78 restantes mantuvieron la terapia con desferrioxamina. En el momento de inicio del periodo de estudio, la concentración hepática de hierro se midió por biosusceptometría magnética SQUID (Hamburgo, Alemania) en 46 de los pacientes tratados con deferiprona y en 17 de aquellos tratados con desferrioxamina. Treinta y siete de los pacientes cambiados a deferiprona también tuvieron su concentración hepática de hierro medida por un ensayo bioquímico de muestras de biopsia de hígado.

Al inicio del estudio, ambos grupos de tratamiento fueron similares en lo relativo a edad, distribución de género, valores de ferritina en suero, el porcentaje de pacientes con la mayor parte de los valores de ferritina en suero superiores a 2,500 $\mu\text{g/L}$ y resultados de excreción urinaria de hierro durante los 2 años que precedieron al estudio, y en lo relativo a la cantidad de aporte férrico transfusional durante el año anterior. Los pacientes cuya terapia se cambió a deferiprona, de promedio, comenzaron la terapia de quelación con desferrioxamina un poco antes que los pacientes que se mantuvieron con desferrioxamina. Sin embargo, la concentración hepática de hierro en el grupo cambiado a deferiprona (1.5 mg/g peso mojado) apareció ser mayor que la del grupo de desferrioxamina (1.0 mg/g peso mojado) en el momento del cambio.

La prevalencia de enfermedad cardíaca en el primer examen fue similar para ambos grupos. La tabla 1 resume los resultados de los exámenes al inicio del periodo de estudio.

TABLA 1

Comparación de grupos de pacientes tratados con deferiprona y desferrioxamina al inicio

	Deferiprona (N=48)	Desferrioxamina (N=78)	P
Porcentaje de mujeres	46 (22)	53 (41)	0.463
Edad media $\pm$ SD (años)	17.1 $\pm$ 3.7	18.8 $\pm$ 7.1	0.085
Edad media $\pm$ SD al inicio de terapia de quelación de desferrioxamina (años)	4.6 $\pm$ 2.7 (48)	6.5 $\pm$ 4.7 (76)	0.006
Media de ferritina en suero $\pm$ SD ($\mu\text{g/L}$)	2047 $\pm$ 943 (48)	1787 $\pm$ 1425 (64)	0.248
Porcentaje pacientes con más del 50% de sus resultados ferritina en suero > 2,500 $\mu\text{g/L}$	25 (48)	14 (64)	0.142
Porcentaje de pacientes positivos para anticuerpos HCV	87 (46)	75 (68)	0.119
Media de aportación transfusional de hierro $\pm$ SD (mg Fe/año)	7732 $\pm$ 1912 (47)	6960 $\pm$ 2213 (46)	0.076
Media de excreción urinaria de hierro por DFO $\pm$ SD mg Fe/día	15.4 $\pm$ 10.5 (46)	15.0 $\pm$ 11.0 (53)	0.831
Media de concentración hepática de hierro $\pm$ SD - SQUID*	1.5 $\pm$ 0.7 (46)	1.0 $\pm$ 0.6 (17)	0.003
Media de concentración hepática de hierro $\pm$ SD - Biopsia†	8.2 $\pm$ 5.6 (37)	No disponible	---
Porcentaje de pacientes con enfermedad cardíaca en el primer examen	10 (5)	14 (11)	0.546
*mg Fe/g peso mojado de hígado †mg Fe/ g peso seco del hígado (N): número de pacientes			

El tiempo medio del seguimiento fue 3.9 $\pm$ 1.4 años para pacientes tratados con deferiprona y 4.8 $\pm$ 0.7 años para pacientes tratados con desferrioxamina, lo que representa un total acumulativo de 216 y 386 paciente-años de observación para los grupos de deferiprona y desferrioxamina respectivamente. La tolerancia media de deferiprona fue 89% $\pm$ 7% SD (rango 66% - 99%), que fue similar a la de la desferrioxamina de 86% $\pm$ 11% (54% - 100%). La dosis recetada media de desferrioxamina durante este periodo fue 33.5 $\pm$ 4.0 mg/kg de peso corporal/día (rango 20 a 45).

Durante el periodo de estudio, los pacientes tratados con deferiprona sufrieron transfusiones más fuertes que los pacientes tratados con desferrioxamina ($p=0.0001$) y también presentaron valores medios anuales más elevados de ferritina en suero durante los 3 primeros años del seguimiento ($p<0.05$). Sin embargo, al finalizar el periodo de estudio, no hubo una diferencia significativa en los valores medios anuales de ferritina en suero entre los dos grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que tuvieron más del 50% de sus valores de ferritina en suero por encima del umbral aparente para enfermedad cardíaca (2500 $\mu\text{g/L}$)⁷ a lo largo del periodo de estudio fue similar entre los 2 grupos. La excreción urinaria de hierro media anual inducida por deferiprona (UIE) fue mayor que la excreción urinaria de hierro inducida por desferrioxamina. No se observó descenso en UIE con el tiempo en ningún grupo de pacientes. La Tabla 2 resume los resultados de los análisis.

ES 2 324 978 T3

TABLA 2

Comparación de grupos de pacientes de deferiprona y desferrioxamina durante el estudio

	Deferiprona N = 48)	Desferrioxamina (N = 78)	P
Porcentaje de tolerancia a terapia de quelación	89 ± 7	86 ± 11	0.024
Media de aportación transfusional de hierro ± SD (mg Fe/año)	8777 ± 1948	7445 ± 2103	0.000
Media excreción urinaria de hierro por DFO±SD mg Fe/día	18.1 ± 13.2	15.5 ± 12.9	0.000
Media ferritina en suero ± SD (µg/L) en el año 4 del estudio	2402 ± 1331	2050 ± 1319	0.153
Porcentaje (%) de pacientes con más del 50% de sus resultados ferritina en suero > 2.500 µg/L durante el estudio	33	21	0.139
Media de concentración hepática de hierro ± SD - SQUID* durante el último año del periodo de estudio	2.5 ± 1.2 (24)	1.8 ± 1.0 (15)	0.075
Porcentaje (radio) de pacientes con mejora de enfermedad cardiaca en el primer examen	40(2/5)	27(3/11)	1.000
Porcentaje (radio) de pacientes con empeoramiento cardiaco	4 (2/45)	17(10/59)	0.048
*mg FE/g peso mojado de hígado (N): número de pacientes			

Enfermedad Cardiaca

Cuarenta y cinco pacientes del grupo de deferiprona y 59 pacientes del grupo de desferrioxamina tuvieron al menos dos exámenes cardiacos durante el periodo de estudio. La edad media de inicio de terapia con quelación con desferrioxamina de los pacientes que se cambiaron a deferiprona fue menor que la de los pacientes que se mantuvieron en desferrioxamina (4.6 ± 2.6 versus 7.0 ± 5.0 años; $p = 0.004$). El primer grupo de pacientes también fue más joven que el segundo (17.2 ± 3.7 versus 20.9 ± 6.1 años; $p = 0.002$). Por otro lado, el grupo deferiprona de pacientes parece haber empezado el estudio con una mayor concentración hepática de hierro (1.6 ± 0.7 versus 0.5 mgFE/g peso mojado del hígado; $p = 0.003$) y fueron sometidos a transfusiones más fuertes que los pacientes tratados con desferrioxamina durante el periodo de estudio (8759 ± 1975 versus 7622 ± 2450 mgFE/año $p = 0.0001$).

TABLA 3

Pacientes que no tenían enfermedad en el primer examen y que tuvieron enfermedad cardiaca Diagnosticada en un examen de seguimiento durante el estudio

Identificación de Paciente	Terapia de Quelación	Clase NYHA (años tras el 1º examen normal)
48	Deferiprona	1 (2)
96	Deferiprona	1 (2)
14	Desferrioxamina	1 (2)
20	Desferrioxamina	1 (4)
40	Desferrioxamina	1 (2)
61	Desferrioxamina	1 (2)
63	Desferrioxamina	1 (2)
76	Desferrioxamina	1 (4)
77	Desferrioxamina	1 (2)
101	Desferrioxamina	1 (2)
122	Desferrioxamina	1 (2)

Se observó una mejora de la clasificación NYHA de enfermedad cardiaca en 2 de 5 (40%) pacientes de deferiprona y en 3 de 11 (27%) de pacientes de desferrioxamina con enfermedad cardiaca diagnosticada en uno de los 11 pacientes tratados con desferrioxamina con enfermedad cardiaca previamente diagnosticada y en ninguno de los 5 pacientes tratados con deferiprona. Enfermedad cardiaca recién diagnosticada se dio en 2 de los 40 (5%) pacientes tratados con deferiprona que no tenían enfermedad cardiaca en el primer examen y que tuvieron un segundo examen cardiaco durante la duración del estudio. Enfermedad cardiaca recién diagnosticada se dio en 9 de los 48 (19%) pacientes tratados con desferrioxamina que no tenían enfermedad cardiaca en el primer examen y que tuvieron un segundo examen cardiaco durante la duración del estudio (Tabla 3). El análisis Kaplan-Meier indica una diferencia significativa ($p = 0.047$) en supervivencia libre de enfermedad cardiaca entre los dos grupos. En general, un empeoramiento de la enfermedad cardiaca fue diagnosticado en 2 (4%) pacientes tratados con deferiprona y en 10 (17%) pacientes tratados con desferrioxamina ($p = 0.048$). La Tabla 4 proporciona un resumen de las demográficas, la historia de quelación, y la carga de hierro de los pacientes que tuvieron un empeoramiento de la función cardiaca durante el periodo de estudio.

Se observó un SF anormal en el primer examen ecocardiográfico del estudio en 4 pacientes del grupo deferiprona y en 8 del grupo desferrioxamina. Se observó una mejora del SF en 2 de los 4 pacientes de deferiprona y en 5 de los 8 pacientes tratados con desferrioxamina. Se observó un empeoramiento del SF en el último examen en 2 pacientes tratados con deferiprona y en 6 pacientes tratados con desferrioxamina.

Se observó un EF anormal en el primer examen en 3 pacientes, 2 tratados con deferiprona y el otro con desferrioxamina. Estos tres pacientes presentaron una normalización de EF durante la terapia con quelación. Se observó un empeoramiento de EF en 3 pacientes, todos ellos del grupo desferrioxamina. Siete pacientes de deferiprona y 16 pacientes de desferrioxamina tuvieron al menos dos exámenes Holter 24-horas durante el periodo de estudio. Se diagnosticó arritmia con necesidad de medicación en el primer examen en 4 pacientes, todos pertenecientes al grupo de paciente desferrioxamina. No se observó ningún cambio durante el examen Holter en ninguno de los pacientes evaluados.

Dos pacientes recibieron terapia intensiva de quelación con desferrioxamina intravenosa debido a la severidad de sobrecarga de hierro durante el periodo del estudio. Uno de ellos también presentó un empeoramiento de la función cardiaca durante el estudio.

Supervivencia

Ningún paciente tratado con deferiprona o desferrioxamina durante 4 años o más murió durante el periodo de estudio. Tres meses tras la finalización del periodo de estudio, un paciente masculino que había sido tratado con desferrioxamina durante los 5 años anteriores murió de fallo cardiaco congestivo. El paciente tenía 26 años al inicio del periodo de estudio y había iniciado la terapia con quelación con desferrioxamina a la edad de 13 años. Durante el periodo de estudio su tolerancia global a la desferrioxamina fue 54% y 89% de sus valores de ferritina en suero fueron superiores a 2500 $\mu\text{g/L}$. No existió información disponible sobre la concentración hepática de hierro en este paciente. El primer examen de su función cardiaca para este estudio se realizó el año 2 del periodo de estudio, cuando se clasificó como clase II. La función cardiaca del paciente también fue determinada como clase II en el siguiente examen cardiaco durante el periodo de estudio.

Un paciente con talasemia grave que no había recibido ni deferiprona ni desferrioxamina durante 4 o más años durante el periodo de estudio murió en el Centro Microtemie durante ese periodo. Una mujer de 23 años de edad, incapaz de tolerar las infusiones subcutáneas de desferrioxamina a causa de varias reacciones severas locales presentó sobrecarga severa de hierro (ferritina media en suero = 9000 $\mu\text{g/L}$; HIC por SQUID = 9.6 mgFE/g peso mojado del hígado; clase IV NYHA). Desarrolló enfermedad del corazón y experimentó dos episodios de fallo cardíaco congestivo mientras recibía terapia intensiva de quelación intravenosa con desferrioxamina. En el momento del segundo episodio, que fue resistente al tratamiento, la terapia con desferrioxamina se suspendió permanentemente debido a la infección del catéter central. El fallo cardíaco continuó empeorando y un mes después, la paciente inició terapia con deferiprona, que se interrumpió 19 días más tarde debido a neumonía. No hubo signos de neutropenia. La paciente murió una semana más tarde de fallo cardíaco congestivo.

Discusión

A pesar de que la quelación de hierro efectiva con desferrioxamina ha estado disponible durante más de 25 años, el fallo cardíaco sigue siendo una causa frecuente de morbilidad y es aún el responsable del 70% de las muertes entre paciente con talasemia dependientes de transfusiones^{1,6}. A pesar de que la poca tolerancia a desferrioxamina es considerada como un factor contribuyente y la supervivencia por encima de la edad de 30 años puede ser inferior al 20% para aquellos pacientes incapaces de tolerar más de 4 a 5 infusiones de desferrioxamina a la semana¹, incluso pacientes con buena tolerancia y con niveles relativamente bajos de hierro en el hígado, sucumben a fallo cardíaco inducido por hierro.

Este estudio retrospectivo fue el primer en examinar la cuestión específica del desarrollo y progresión de enfermedad cardíaca en sujetos con talasemia grave tratados con deferiprona durante 4 o más años, y en compararlos con pacientes tratados con la terapia estándar, desferrioxamina, a lo largo del mismo periodo de tiempo.

La enfermedad cardíaca, tal y como lo define la clasificación de capacidad funcional del corazón por la Asociación Cardíaca de Nueva York, significó un punto final en este estudio y se examinó en todos los pacientes con talasemia grave independientemente del tipo de tratamiento quelante. Se obtuvieron datos para establecer el diagnóstico y progresión de enfermedad cardíaca a partir de los registros médicos de los pacientes, observando en particular los exámenes físicos, los ecocardiogramas y los exámenes electrocardiográficos Holter 24-horas.

Antes de iniciar el estudio, los pacientes habían sido prescritos terapia de quelación con infusiones subcutáneas de desferrioxamina, en una media de 6.2 días por semanas. Los pacientes fueron jóvenes, con una media de edad <19 en ambos grupos y fueron sometidos a quelación adecuada, tal y como lo determinaron los valores medios de ferritina en suero, y la concentración hepática media de hierro analizada en un subgrupo de ellos. Los pacientes cuya terapia se cambió a deferiprona habían empezado la terapia de quelación de hierro con desferrioxamina a una edad más temprana (4.6 años) que los pacientes que se mantuvieron con desferrioxamina (6.5 años). Por otra parte, aquellos asignados con el tratamiento deferiprona parecieron tener una carga más pesada de hierro, tal y como lo indica la aportación transfusional de hierro (7732 $\pm$ 1912 versus 6960 $\pm$ 2213 mg/Fe/año), concentraciones de ferritina en suero (2047 $\pm$ 943 versus 1787 $\pm$ 1425 $\mu\text{g/L}$) y porcentaje de pacientes con más del 50% de los resultados de ferritina en suero > 2,500 $\mu\text{g/L}$ (25% vs. 14%), a pesar de que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El subgrupo de pacientes tratados con deferiprona con al menos 2 exámenes cardíacos también comenzó la terapia de quelación con desferrioxamina antes que el subgrupo de pacientes tratados con desferrioxamina (4.6 $\pm$ 2.6 vs. 7.0 $\pm$ 5.0 años) y fueron más jóvenes al inicio del periodo de estudio (17.2 $\pm$ 3.7 vs. 20.9 $\pm$ 6.1 años). Por otro lado, durante el estudio el subgrupo de pacientes que cambió a deferiprona fue sometido a transfusiones más fuertes que los pacientes que se mantuvieron con desferrioxamina 8759 $\pm$ 1975 vs. 7622 $\pm$ 2450 mg Fe/año).

Ninguno de los pacientes evaluados murió durante el periodo de estudio, lo que puede reflejar el tratamiento regular de quelación de hierro para ambos grupos de tratamiento durante el periodo de estudio. Un paciente con enfermedad cardíaca (clase II NYHA) del grupo de desferrioxamina murió de fallo cardíaco congestivo 3 meses después de la finalización del estudio. Este paciente había empezado la terapia de quelación con desferrioxamina a la edad de 13 años y durante el periodo de estudio tuvo una global tolerancia a la desferrioxamina de 54%. Durante el mismo periodo de tiempo, el 89% de sus valores de ferritina en suero se encontraban por encima del umbral de 2500 $\mu\text{g/L}$. No se dispone de información sobre su concentración hepática de hierro. Un paciente que no participó en este estudio porque no podía tolerar las infusiones subcutáneas de desferrioxamina debido a severas reacciones locales murió de fallo cardíaco inducido por hierro durante el periodo del estudio.

Todos los sujetos que cumplieron los criterios de entrada fueron incluidos, incluso si su primer examen cardíaco se completó tras el inicio del estudio. Para aquellos pacientes que tuvieron su primer examen tras el inicio del estudio, el único impacto perceptible del posterior examen habría sido acortar el periodo efectivo de examen. El primer examen cardíaco del estudio demostró que el porcentaje de paciente con enfermedad cardíaca fue similar para ambos grupos. El último examen cardíaco reveló que el número de pacientes que tuvieron una mejora de la función cardíaca durante el periodo de estudio también fue similar para ambos grupos. Sin embargo, un empeoramiento de la función cardíaca ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con desferrioxamina en comparación con los que se habían cambiado a deferiprona. En general, un empeoramiento de la función cardíaca fue diagnosticada en 2 (4%) pacientes tratados con deferiprona y en 10 (17%) pacientes tratados con desferrioxamina ($p = 0.048$).

La edad media de inicio del estudio para los 12 pacientes que presentaron un empeoramiento de la función cardíaca fue 19.5 ± 3.6 años (rango 13 a 26) y su edad media al inicio de la terapia de quelación con desferrioxamina fue 5.8 ± 2.7 años (rango 3 a 12). Durante el periodo de estudio, su tolerancia media con el régimen de quelación fue $88\% \pm 12.7\%$ (rango 54% a 99%) y sus valores medios de ferritina en suero oscilaron entre 260 a $9947 \mu\text{g/L}$. ($2277 \pm 1379 \mu\text{g/L}$). A pesar de que 5 de cada 12 pacientes tuvieron más del 50% de sus valores de ferritina en suero medidos para que fueran superiores a $2500 \mu\text{g/mL}$, antes o después del estudio 3 pacientes no presentaron ningún valor de ferritina en suero superior a este umbral durante el periodo de estudio. Las concentraciones hepáticas de hierro de estos pacientes con un empeoramiento de la función cardíaca oscilaron entre 0.3 mg y 4.4 mg/Fe/g de peso mojado de hígado (SQUID). La concentración media hepática de hierro de estos pacientes fue 2.0 mg Fe/g de peso mojado de hígado al final del estudio. No hubo diferencia en ninguno de estos análisis entre los pacientes que presentaron un empeoramiento de la función cardíaca y aquellos que no lo hicieron. Por lo tanto, a pesar de que la desferrioxamina puede reducir la cantidad de hierro total almacenado en el cuerpo, algunos pacientes quedan desprotegidos contra el daño cardíaco inducido por hierro.

Estos datos muestran el desarrollo de enfermedad cardíaca en este cohorte de pacientes con talasemia que reciben transfusiones no podrían haberse predicho en base a los valores de ferritina en suero o a las concentraciones de hierro en el hígado. Mientras que puede considerarse como verdad general cuanto mayor carga de hierro total en el cuerpo haya mayor es el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca inducida por hierro, ningún valor específico de carga de hierro fue predecible para enfermedad cardíaca en los pacientes. Estos datos apoyan un estudio reciente en 58 pacientes con talasemia dependientes de transfusiones donde no se observó correlación entre las concentraciones hepáticas de hierro y la función cardíaca¹⁹.

Conclusiones

El hallazgo de este estudio es que los pacientes mantenidos con el tratamiento de desferrioxamina parecieron ser 4 veces más posibilidad ($p = 0.048$) de desarrollar un empeoramiento de su estado cardíaco en comparación con aquellos que fueron tratados con deferiprona durante el mismo periodo de tiempo. La diferencia no parece estar relacionada con la pérdida de tolerancia durante el periodo de estudio en el grupo tratado con desferrioxamina. De hecho, solamente uno de los diez pacientes tratados con desferrioxamina que presentaron un empeoramiento de la función cardíaca tuvieron una tasa de tolerancia $<85\%$. De modo similar, mucho de estos pacientes fueron “bien quelados” en base a las medidas estándar de hierro total en el cuerpo, lo que demuestra que el mecanismo cardioprotector de deferiprona va más allá de la simple quelación.

Otros factores, como la carga cardíaca de hierro o la presencia de hierro no unido a transferrina (NTBI) también pueden jugar un papel en el desarrollo de enfermedad cardíaca en paciente con sobrecarga de hierro²⁰.

En retrospectiva, los resultados de estudios clínicos previos han sugerido de modo general y sin claras confusiones y sin pruebas que la deferiprona puede eliminar el hierro de corazón con sobrecarga de hierro.^{10,11,21} El control de la deposición de hierro en el corazón a través de exámenes IRM de 23 pacientes tratados con deferiprona durante un año mostró un incremento del tiempo de relajación T2, consistente con una reducción en el hierro cardíaco, de 26.6 ± 8.4 msec a 30.5 ± 6.7 msec ($p < 0.005$) (32 msg normales).¹¹ Los exámenes IRM durante un ensayo aleatorio reveló que tras un tratamiento medio de 22 meses, (rango de 18 a 23 meses) hubo una mejora significativa en el tiempo de relajación T₂ en pacientes tratados con deferiprona, pero no hubo ningún cambio en pacientes tratados con desferrioxamina.¹⁰ Estos datos de IMR apoyan los descubrimientos del presente estudio, tanto para la deferiprona como para la desferrioxamina.

Una publicación reciente hecha por Hershko *et al* demostró que $100 \mu\text{M}$ de desferrioxamina o deferiprona mostraron iguales efector cardioprotectores contra el daño inducido por hierro en miocitos de rata neonatales.¹² Sin embargo, estas concentraciones no son clínicamente relevantes para desferrioxamina. A pesar de que una concentración de $100 \mu\text{M}$ concentración en suero de deferiprona puede darse con la administración de una única dosis de 25 mg/kg ²², la concentración en suero de desferrioxamina en pacientes que reciben 40 mg/kg/día es normalmente inferior a $10 \mu\text{M}$ ²³. Debido a que las concentraciones de desferrioxamina empleadas en el estudio de miocitos fueron más de 10 veces superiores que las esperadas en las concentraciones en suero, se esperaba que el efecto cardioprotector *in vivo* de este quelante sería menor que el de la deferiprona, pero no cuatro veces menos protector poniendo al paciente en un riesgo 4 veces mayor de desarrollar un empeoramiento de su estado cardíaco con desferrioxamina.

El mecanismo del aparente efecto cardioprotector puede darse debido a su lipofilicidad y a su bajo peso molecular. Por lo tanto, la deferiprona puede enlazarse fácilmente con membranas celulares y enlazarse con hierro intracelular.¹³ Podría incluso postularse que en concentraciones relativamente altas de hierro en el hígado, la deferiprona puede eliminar el hierro directamente de los miocitos, disminuyendo o previniendo de este modo el daño inducido por el hierro. Esto nunca ha sido demostrado para desferrioxamina.

Otro factor puede relacionarse con las diferentes características farmacocinéticas de deferiprona y desferrioxamina cuando estos fármacos se administran en dosis estándar como en el presente estudio. Por ejemplo, deferiprona en 25 mg/kg produce concentraciones pico de aproximadamente $100 \mu\text{M}$ con concentraciones de suero descendiendo a aproximadamente $10 \mu\text{M}$ en 6 horas, y este patrón se repite tres veces al día, siete días a la semana. Por una parte, la desferrioxamina en 40 mg/kg consigue concentraciones de solamente $5\text{-}10 \mu\text{M}$ y únicamente durante la duración de la infusión ($8\text{-}12$ horas/día, $5\text{-}7$ días por semana). Los periodos largos de tiempo sin la presencia de un quelante de hierro

pueden tener un profundo efecto en la generación de actividad provocada por hierro en miocitos y a través de hierro no unido a transferrina. Estas explicaciones proporcionan una base potencial para entender la diferencia en respuesta a dos quelantes, que, tal y como afirma Grady *et al*, probablemente representan compuestos con acceso a diferentes pozos de hierro.

La exitosa inversión por deferiprona del fallo cardíaco congestivo inducido por hierro en un paciente que participa en el estudio proporciona evidencia del efecto cardioprotector de este quelante de hierro.³¹

Los primeros informes trataron el tema sobre el potencial papel de algunos quelantes de hierro en el fomento de reacciones Fenton bajo condiciones de enlace incompleto de hierro.¹⁴ Sin embargo, una publicación reciente indica que bajo condiciones fisiológicas no existe una generación virtual de daño radical libre ni más de lo que se esperaría en la situación de control.¹⁵ Además, la toxicidad que se observó con el compuesto experimental CP94 en jerbos, que fue la base para la hipótesis de que algunos quelantes de hierro pueden exacerbar toxicidad al hierro, emplearon un modelo animal defectuoso. Recientemente se ha demostrado que muchos de estos animales tienen infecciones, pero que en la ausencia de infección, el hierro no provoca fibrosis de hígado³², llevando a la conclusión de que la infección de animales sin el uso del quelante bajo investigación, CP94, fue la responsable de la fibrosis, y esto se ha confirmado en un estudio posterior usando deferiprona en jerbos libres de enfermedad³³.

En resumen, debido a la escasez de un modelo apropiado de animal para predecir la respuesta humana a quelantes de hierro, los resultados obtenidos en estudios con animales deberían interpretarse y aquí han sido interpretados con precaución. La extensiva experiencia clínica adquirida durante el uso a largo plazo de deferiprona por pacientes con talasemia grave excede en gran medida el valor de los resultados observados en los estudios con animales a corto plazo.

Los ensayos clínicos de deferiprona demostraron que una dosis de 75 mg/kg de peso corporal/día puede controlar la progresión de sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia dependientes de transfusiones^{8, 25, 27-29, 31, 35}. Se espera que la reducción o estabilización de carga de hierro en el cuerpo de los pacientes que se ha conseguido con el uso de deferiprona contribuya a la reducción en la incidencia de enfermedad cardíaca, simplemente debido a un descenso en la carga total de hierro en el cuerpo. Este estudio ha confirmado esa conclusión, pero la magnitud de protección fue mucho mayor que la esperada cuando se midió contra un quelante con igual o mayor habilidad quelante de hierro, llevando a la técnica presentada en este estudio de un efecto protector incluso superior que el que podría esperarse de únicamente una reducción global de hierro. Los resultados también muestran que el uso de deferiprona tiene un impacto beneficioso en la prevención de enfermedad cardíaca entre pacientes con talasemia dependientes de transfusiones.

Preferiblemente la forma de dosis puede ser una formulación con liberación controlada hecha de acuerdo con el conocimiento común de un experto en la técnica y los constituyentes establecidos en la Tabla A a continuación. Teniendo un nivel constante de deferiprona en el cuerpo, protegemos contra el desarrollo de daño en el corazón fluctuando los niveles de hierro no unido a transferrina. A pesar de que la formulación estándar proporciona protección, los niveles sanguíneos bajan hasta niveles muy bajos después de aproximadamente 4 horas. Por lo tanto, una formulación con liberación controlada proporciona un mayor nivel de protección proporcionando niveles más altos de sangre a lo largo del periodo de dosis. La Tabla A muestra una de las formulaciones preparadas por los solicitantes como un ejemplo de una formulación con liberación controlada de deferiprona, donde el ingrediente activo es 500 mg. Otros tipos de formulaciones con liberación controlada también son posibles.

TABLA A

PASTILLAS DEFERIPRONA (L1) DE NÚCLEO DE 500 MG	
Nombre del Ingrediente	Mg Por Pastilla
Hidroxipropil Celulosa NF	6.0
Hidroxipropil Metilcelulosa USP	1.5
Polietileno Glicol 8000 NF	4.5
Dióxido de Titanio USP	6.0
Agua Purificada USP	132.0
Subtotal	150.0
Núcleos:	
Pastillas Deferiprona (L1) 500 mg	600.0
Total (Excluyendo Agua)	618.0

ES 2 324 978 T3

El Cesionario completó otros estudios donde se realizó el mayor estudio clínico prospectivo que nunca se había realizado para un quelante de hierro. Ciento ochenta y siete sujetos con talasemia tomaron parte en este ensayo dirigido por los Doctores A. Cohen, R. Galanello, A. Piga y V. De Sanctis en tres centros en Italia y en un centro en Estados Unidos. Similar al observado en los pacientes comentados anteriormente en esta descripción, no se dio ningún fallo cardíaco en ninguno de los centros de estudio en los pacientes participantes en este estudio, tratados con deferiprona durante hasta 5 años.

Como se pueden realizar muchos cambios en esta invención sin salir del alcance de la invención, se pretende que todo el material aquí contenido se interprete e ilustre de acuerdo con la invención y no en sentido limitativo.

TABLA 4

Demográficas quelación y sobrecarga de hierro en pacientes con un empeoramiento de función cardíaca durante el estudio

Número Identificación Paciente	Terapia Quelación durante el estudio	Edad al inicio del estudio	Edad al inicio de la terapia de quelación con deferroxamina	Tolerancia con terapia de quelación	% Ferritina >2500 ng/mL durante los 2 años antes del estudio	% Ferritina >2500 ng/mL during el periodo de estudio	HIC antes del estudio (SQUID [†] ; Biopsia [‡])	Último HIC en el estudio (SQUID [†] ; Biopsia [‡])
48	Deferiprona	21	6	80	0	83	0.6/3.8	2.0/NA
96	Deferiprona	17	4	98	25	37	1.9/5.6	2.3/NA
14	Deferoxamina	26	12	86	75	37	NA/NA	1.1/NA
20	Deferoxamina	24	9	89	100	92	NA/NA	4.4/NA
40	Deferoxamina	22	7	96	0	77	0.3/NA	NA/NA
50 [§]	Deferoxamina	20	6	92	0	0	NA/NA	0.5/NA
61	Deferoxamina	19	5	88	0	0	1.4/NA	1.6/NA
63	Deferoxamina	19	4	94	0	3	1.5/NA	1.4/NA
76	Deferoxamina	18	4	54	14	77	NA/NA	2.9/NA
77	Deferoxamina	18	4	93	0	3	NA/NA	1.4/NA
101	Deferoxamina	17	3	99	0	3	NA/NA	1.4/NA
122	Deferoxamina	13	6	95	0	0	1.1/NA	1.0/NA
[†] mg Fe/g peso mojado del hígado [‡] mg FE/g peso seco del hígado [§] Enfermedad cardíaca diagnosticada en el primer examen empeorado durante el periodo de estudio								

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para prevención cardiosselectiva, tratamiento, estabilización o inversión de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión.
- 10 2. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para tratamiento cardiosselectivo de enfermedad cardíaca inducida por hierro normalmente asociada con sobrecarga de hierro para un paciente dependiente de transfusión con enfermedad cardíaca inducida por hierro.
- 15 3. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para prevención cardiosselectiva de enfermedad cardíaca inducida por hierro normalmente asociada con sobrecarga de hierro para un paciente dependiente de transfusión.
- 20 4. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para prevención cardiosselectiva de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión.
- 25 5. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para estabilización cardiosselectiva de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión que tiene enfermedad cardíaca inducida por hierro.
- 30 6. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para reducción cardiosselectiva de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión que presenta sobrecarga de hierro.
- 35 7. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para prevención cardiosselectiva, tratamiento o inversión de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión que tiene enfermedad cardíaca inducida por hierro siendo dicha cantidad terapéutica suficiente como para reducir el hierro almacenado en el corazón y en corazón y en preferencia los órganos/tejidos menos críticos en el cuerpo.
- 40 8. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para prevención cardiosselectiva, tratamiento o inversión de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión que presenta una condición de sobrecarga de hierro del corazón para la reducción/eliminación directa y preferencial de hierro intracelular almacenado en el corazón.
- 45 9. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento que contiene dicha cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para prevención cardiosselectiva, tratamiento o inversión de incidencia de enfermedad cardíaca inducida por hierro en un paciente dependiente de transfusión que presenta una condición con sobrecarga de hierro.
- 50 10. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 donde el medicamento comprende una forma de unidad de dosis farmacéutica para administración oral que consiste en hasta 150 mg de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable por kg de peso corporal del paciente en forma de unidad de dosis.
- 55 11. El uso de la reivindicación 10 donde la forma de unidad de dosis consiste en de 25 a 75 mg de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable por kg de peso corporal del paciente en forma de unidad de dosis.
- 60 12. El uso de la reivindicación 10 donde la forma de unidad de dosis consiste en hasta 125 mg de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable por kg de peso corporal del paciente en forma de unidad de dosis.
- 65

13. El uso de la reivindicación 10 donde la forma de unidad de dosis tiene forma para administración oral.

14. El uso de la reivindicación 13 donde la forma de unidad de dosis además incluye un portador sólido.

15. El uso de la reivindicación 10 donde la forma de unidad de dosis además comprende otros excipientes.

16. El uso de la reivindicación 10 donde la forma de dosis es una formulación con liberación controlada.

17. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 donde la desferrioxamina es administrada en adición a la deferiprona.

18. Una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en prevención cardiosselectiva, tratamiento, estabilización o inversión de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión.

19. Una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18 suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en tratamiento cardiosselectivo de enfermedad cardíaca inducida por hierro normalmente asociada con sobrecarga de hierro para un paciente dependiente de transfusión con enfermedad cardíaca inducida por hierro.

20. Una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18 suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en prevención cardiosselectiva de enfermedad cardíaca inducida por hierro normalmente asociada con sobrecarga de hierro para un paciente dependiente de transfusión.

21. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18 suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en prevención cardiosselectiva de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión.

22. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18 suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en estabilización cardiosselectiva de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión que tiene enfermedad cardíaca inducida por hierro.

23. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18 suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en reducción cardiosselectiva de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión que presenta sobrecarga de hierro.

24. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18 suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en prevención cardiosselectiva, tratamiento o inversión de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión que tiene enfermedad cardíaca inducida por hierro siendo dicha cantidad terapéutica suficiente como para reducir el hierro almacenado en el corazón y en corazón y en preferencia los órganos/tejidos menos críticos en el cuerpo.

25. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18 suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en la prevención cardiosselectiva, tratamiento o inversión de enfermedad cardíaca en un paciente dependiente de transfusión que presenta una condición de sobrecarga de hierro del corazón para la reducción/eliminación directa y preferencial de hierro intracelular almacenado en el corazón.

26. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18 suficiente para quelatar acumulación de hierro en el corazón y prevenir acumulación adicional de hierro en el corazón para uso en la prevención cardiosselectiva, tratamiento o inversión de incidencia de enfermedad cardíaca inducida por hierro en un paciente dependiente de transfusión que presenta una condición con sobrecarga de hierro.

27. Una de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26 en una forma de unidad de dosis farmacéutica para administración oral consistente en hasta 150 mg de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable por kg de peso corporal del paciente en forma de unidad de dosis.

ES 2 324 978 T3

28. La cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27 donde la forma de unidad de dosis consiste en de 25 a 75 mg de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable por kg de peso corporal del paciente en forma de unidad de dosis.

5 29. La cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27 donde la forma de unidad de dosis consiste en hasta 125 mg de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable por kg de peso corporal del paciente en forma de unidad de dosis.

10 30. La cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27 donde la forma de unidad de dosis tiene forma de administración oral.

15 31. La cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 30 donde la forma de unidad de dosis tiene forma de dosis oral que incluye un portador sólido.

32. La cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27 donde la forma de unidad de dosis incluye además otro excipiente.

20 33. La cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27 donde la forma de unidad de dosis es una formulación de liberación controlada.

25 34. La cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal de la misma fisiológicamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-26 donde la desferrioxamina se administra en adición a la deferiprona.

30

35

40

45

50

55

60

65

FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON TALASEMIA GRAVE TRATADOS CON DEFERIPRONA O DESEFERIOXAMINA

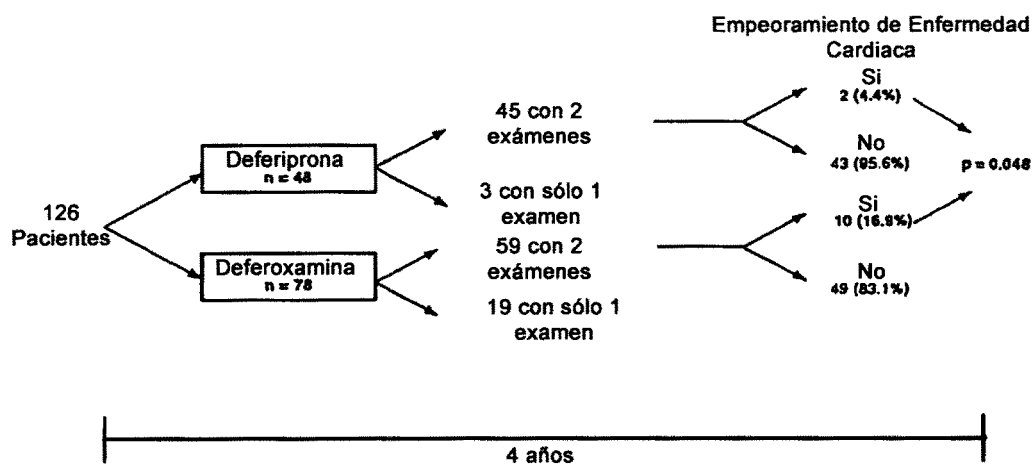


Figura 1

Figura 2
Análisis Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad del Corazón Durante el Periodo de Estudio
0 completo + Censurado

