

P. 2. 0086.187

4.

KIRIN-AMGEN, INC.

"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DO EXCESSO DE FERRO"

Antecedentes da Invenção

A presente descrição refere-se a um método para a redução do excesso de ferro em mamíferos que possuem um grau elevado de ferro armazenado, de níveis elevados de ferro no soro. Em particular, a descrição refere-se a um método para o tratamento de mamíferos que possuem perturbações por excesso de ferro e um funcionamento da medula óssea capaz de produzir glóbulos vermelhos mediante tratamento com eritropoietina.

A hemocromatose é um termo genérico associado com perturbações provocadas por excesso de ferro em que a absorção de ferro excessivo e/ou carga de ferro paternal e maternal provoca uma deposição de ferro no parênquima com eventual deterioração dos tecidos. São habitualmente associados com a hemocromatose, um aumento nas reservas totais de ferro no corpo, a deposição de grandes quantidades de ferro sob a forma de ferritina e hemosiderina nas células do parênquima do coração, pâncreas, fígado e outros órgãos e a deterioração morfológica e funcional dos órgãos e locais expostos ao excesso de deposição de ferro. Os factores que conduzem a um excesso de ferro podem incluir, por exemplo, a hemocromatose hereditária, a hemocromatose dietética, a hemocromatose eritropoiética e a hemocromatose induzida por transfusão. A maior parte das manifestações de hemocromatose, isto é, artrite, diabetes, arritmias, falhas congestivas e análogos, são tratados por

métodos convencionais. A terapia específica para o doente que sofre de hemocromatose é a remoção do excesso de ferro. O processo mais comum para remover do corpo o excesso de ferro é a flebotomia. O objectivo da flebotomia é remover o ferro em quantidades suficientes para anular o excesso de ferro nas células do parênquima [Wintrobe, et al. "Clinical Hematology", 8th Edition, p. 667-676]. Os tratamentos de flebotomia típica proporcionam a remoção de aproximadamente 0,5 l de sangue semanalmente ou duas vezes por semana. Num doente típico necessita-se aproximadamente de 1 ano para remover o excesso de ferro acumulado o que dá uma média de cerca de 25 gramas [Crosby, Hemochromatosis: the unsolved problems, Sem Hematol" 14: 135, 1977].

A eritropoietina é uma hormona de glicoproteína que possui um peso molecular aparente igual a cerca de 36000 daltons. É produzida e segregada essencialmente nos rins e actua nas células precursoras dos eritrócitos para as diferenciar dos eritrócitos. É eficaz, como agente terapêutico, para a anemia provocada por insuficiência renal, para preparação de reagentes de diagnóstico clínicos e como um reagente para pesquisar a hematopoiese. A eritropoietina pode ser purificada a partir da urina humana ["J. Biol. Chem.", 252(15) 5558-5564 (1977)]. A eritropoietina recombinante pode ser produzida por métodos de engenharia genética (ver, por exemplo, o pedido de patente via PCT W0 85/02610) e pode ser purificada de acordo com os processos descritos no pedido de patente de invenção norte-americana N9747119, depositada em 20 de Junho de 1985.

SUMÁRIO

A presente invenção refere-se a um método para reduzir o

ferro armazenado e o ferro do soro em um mamífero que possui uma perturbação por excesso de ferro, caracterizado por se administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de eritropoietina e por se flebotomizar o mamífero para a remoção do excesso de glóbulos vermelhos. O método da presente invenção é eficaz na redução de ferro armazenado e de ferro de soro nos mamíferos que possuem perturbações por excesso de ferro e no funcionamento da medula óssea capaz de produzir glóbulos vermelhos mediante tratamento com uma quantidade terapeuticamente eficaz de eritropoietina. Verificou-se que o método da presente invenção é eficaz na redução de reservas de ferro elevadas e dos níveis de ferro de soro para níveis normais num mamífero tratado.

DESCRIÇÃO DETALHADA

De acordo com o método da presente invenção, administra-se a um doente que sofre de uma perturbação por excesso de ferro, e é capaz de produzir glóbulos vermelhos, uma quantidade terapeuticamente eficaz de eritropoietina. Como se mencionou atrás, um doente tratado de acordo com o método da presente invenção deve possuir a medula óssea a funcionar de forma a ser capaz de produzir glóbulos vermelhos. A eritropoietina estimula a produção de glóbulos vermelhos e, deste modo, a necessidade da síntese de glóbulos vermelhos imposta pela administração de quantidades terapeuticamente eficazes de eritropoietina diminui de maneira significativa os níveis de ferro armazenados no corpo. A flebotomia subsequente de um doente tratado com eritropoietina proporciona a remoção do excesso de glóbulos vermelhos produzidos e, por consequência, reduz os níveis de ferro armazenados e de ferro de soro.

Tal como se utiliza na presente memória descritiva, a ex

pressão "quantidade terapêuticamente eficaz de eritropoietina" refere-se à quantidade de eritropoietina derivada naturalmente ou produzida por técnicas recombinantes, suficiente para aumentar a produção de glóbulos vermelhos. Essas quantidades são prontamente descobertas por qualquer entendido na matéria e dependem do doente específico a ser tratado, dos estados específicos a serem tratados, do estado de gravidade, do regime de administração a ser seguido e similares. Verificou-se que a administração da eritropoietina produzida por técnicas recombinantes, numa gama de variação entre 15-1500 unidades/Kg de peso do corpo e de preferência entre 50-300 unidades/Kg de peso do corpo, tem sido eficaz no aumento de produção de glóbulos vermelhos e na redução do excesso de ferro nos doentes que sofrem de perturbações por insuficiência renal. Em adição, verificouse que para aumentar a produção de glóbulos vermelhos nos doentes que sofrem de perturbações por insuficiência renal são necessárias doses de eritropoietina recombinante iguais ou maiores do que 15 unidades/peso do corpo. Embora se possa utilizar a eritropoietina derivada naturalmente, prefere-se utilizar a eritropoietina produzida por técnicas recombinantes. A eritropoietina pode ser formulada como se desejar de acordo com as técnicas facilmente descobertas por entendidos na matéria. A eritropoietina recombinante é formulada, de preferência, numa solução salina tamponada.

Por administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de eritropoietina, resulta um aumento da produção de glóbulos vermelhos do doente tratado. Quando o nível de hematócritos aumentar para um nível acima da gama normal de um doente específico, provoca-se a flebotomia. De acordo com o método da presente

invenção, a frequência de flebotomia e a quantidade de glóbulos vermelhos removidos durante cada flebotomia é facilmente descoberta pelos entendidos na matéria e depende, por exemplo, do doente específico, do hematócrito do doente, do nível normal de hematócritos do doente específico, da dose de eritropoietina, da frequência do tratamento com eritropoietina, da gravidade do estado do doente e similares. Alternativamente, uma outra forma de realização da presente invenção estabelece que se um doente possuir um excesso de ferro e um nível normal ou próximo do normal de hematócritos, é preferível flebotomizar o doente, inicialmente para baixar do nível normal os hematócritos, e administrar depois uma quantidade terapêuticamente eficaz de eritropoietina para aumentar a velocidade de produção de glóbulos vermelhos de modo a restaurar os níveis normais de hematócritos.

A expressão "perturbações por excesso de ferro" refere-se ao estado em que o ferro armazenado e o ferro do soro excedem os níveis normais. De uma maneira geral, mantêm-se as reservas totais de ferro no corpo dentro da gama de 0,2-1,5g. ["Clin. Physiol. Biochem." 4:61-77 (1986)]. As perturbações por excesso de ferro que podem ser tratadas pelo método da presente invenção incluem estados em que o doente tem a funcionar a medula óssea e, por conseguinte, é capaz de produzir glóbulos vermelhos, tal como por exemplo, a hematocromatose induzida por transfusões associada à anemia crônica resultante de uma falha na função renal.

O método da presente invenção possibilita que um doente que sofra de perturbações por excesso de ferro aumente a sua velocidade de produção de glóbulos vermelhos, aumentando, por consequência, a velocidade de frequência para a qual a flebotomia pode ser realizada e/ou a quantidade de glóbulos vermelhos removi-

dos durante a flebotomia. Aumentando a frequência para a qual o doente pode ser flebotomizado e/ou a quantidade de glóbulos vermelhos removidos durante a flebotomia, de acordo com a presente invenção, diminuirã, de forma significativa, o tempo necessário para reduzir o excesso de ferro armazenado e o ferro de soro quando comparado com os processos convencionais que utilizam somente a flebotomia. Deste modo, o método da presente invenção é particularmente eficaz no tratamento de perturbações por excesso de ferro em que existem níveis elevados de excesso de ferro armazenado e é necessário reduzir rapidamente o ferro armazenado para os níveis normais.

As técnicas disponíveis para a determinação das reservas de ferro excessíveis no parênquima incluem (1) a medição de ferro de soro, (2) a determinação da saturação em percentagem da transferrina, (3) a estimativa das reservas de ferro sob a forma de quelatos utilizando o agente desferrioxamina, (4) a medição da concentração de ferritina de soro e (5) a biópsia do fígado. O nível de ferro de soro e a saturação em percentagem de transferrina são elevados inicialmente no curso da doença, mas a sua especificidade é reduzida por falsas velocidades relativamente altas positivas e negativas. Nos doentes não tratados que possuem hemocromatose, o nível de ferritina de soro é fortemente elevado. Deste modo, a medição de ferritina de soro é normalmente eficaz como um teste oculto não invasor para o diagnóstico precoce da doença, visto que é vulgarmente anormal antes de haver qualquer evidência morfológica de deterioração do fígado correlacionando-se a concentração de ferridina com a quantidade de reservas de ferro no corpo. Na prática clínica, as medições combinadas (1) da concentração de ferro de soro, (2) saturação de transferrina em percentagem e (3) nível de ferritina de soro proporcionam

o mais simples e o mais fidedigno teste oculto para a hemocromatose [Isselbacher et al., "Harrison's Principle of Internal Medicine," 9th Edition , p. 490].

O seguinte exemplo ilustra também a invenção embora se deva entender que a mesma não fica limitada por este exemplo específico.

EXEMPLO 1

Trataram-se vinte e três doentes anêmicos de hemodiálise com eritropoietina humana recombinante. A eritropoietina humana recombinante foi administrada como uma pílula por via intravenosa três vezes por semana começando nas 12 horas seguintes à diálise em doses de 15, 50, 150, 500 ou 1500 unidades/Kg. Controlaram-se as necessidades de transfusão, as respostas de reticulócitos e a cinética dos hematócitos e do ferro. As amostras de soro foram extraídas e mediram-se os níveis de saturação de transferrina e de ferro de soro e de ferritina de soro. Os níveis de ferritina de soro foram determinados de acordo com o processo descrito em Lipsschitz, D. A. et al., "A Clinical Evaluation of Serum Ferritin as an Index of Iron Stores", "New England Journal of Medicine", Vol. 290, pág. 1213-1216 (1974). Os resultados obtidos estão representados na Tabela I.

quadro I

Variações no equilíbrio de ferro com
a terapia da eritropoietina recombinante

Doente Nº	Dose (unidade/Kg)	Duração da terapia (wks)	Ferro de Sêrum (µg/dl)		Saturação de transferim %		Ferritin (ng/ml)	
			antes da terapia	depois da terapia	antes da terapia	depois da terapia	antes da terapia	depois da terapia
1	15	17	219	174	92	87	3,586	2,184
2	15	14	100	60	36	21	818	478
3	15	9	39	37	15	13	1,059	675
4	50	12	147	38	52	13	885	578
5	50	11	65	33	27	12	139	18
6	50	9	79	41	22	13	111	30
7	50	6	214	44	88	20	2,301	1,457
8	150	6	63	38	25	12	459	101
9	150	13	229	178	100	92	5,738	3,797
10	150	10	228	78	77	28	900	219
11	150	12	145	86	75	47	2,875	2,341
12	150	4	107	43	52	20	1,482	1,073
13	500	3	102	44	40	18	738	344
14	500	6	60	30	19	9	333	28
15	500	5	149	28	59	15	2,009	1,094
16	500	4	86	61	33	32	672	313
17	500	5	109	37	39	17	1,266	400
18	1,500	4	68	90	25	38	536	148
19	1,500	5	136	107	52	35	53	13
20	1,500	4	59	33	24	17	556	95
21	1,500	5	54	77	19	31	426	77
22	1,500	3	111	76	43	39	1,545	95

Vários outros exemplos e modificações da descrição anterior e exemplos serão evidentes para um entendido na matéria após a leitura da presente descrição, sem se afastar do espírito e âmbito da invenção, pretendendo-se também que todos esses exemplos ou modificações sejam incluídos no âmbito das reivindicações anexas.

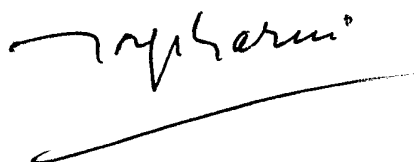
REIVINDICACÕES

1. - Método para a redução de ferro armazenado e de ferro de soro em um mamífero que possui uma perturbação por excesso de ferro, caracterizado por se administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de eritropoietina, flebotomizando a seguir o mamífero, para remoção de excesso dos glóbulos vermelhos.
2. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a eritropoietina ser eritropoietina recombinante.
3. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a quantidade terapêuticamente eficaz de eritropoietina recombinante ser igual ou maior do que 15 unidades/Kg de peso do corpo.
4. - Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a quantidade terapêuticamente eficaz de eritropoietina recombinante estar compreendida entre cerca de 50 e 300 unidades/Kg de peso do corpo.
5. - Método para a redução de ferro armazenado e de ferro de soro em um mamífero que possui uma perturbação por excesso de ferro, caracterizado por compreender a flebotomização do mamífero para reduzir os níveis de glóbulos vermelhos e a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de eritropoietina para restabelecer o nível de glóbulos vermelhos.
6. - Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a eritropoietina ser eritropoietina recombinante.
7. - Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por

a quantidade terapeuticamente eficaz de eritropoietina recombinante ser igual ou maior do que 15 unidades/Kg de peso do corpo.

8. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a quantidade terapeuticamente eficaz de eritropoietina recombinante estar compreendida entre 50 e 300 unidades/Kg de peso do corpo.

Lisboa, 20 de Novembro de 1987
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R_E_S_U_M_O

"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DO EXCESSO DE FERRO"

A presente invenção refere-se a um método para a redução de ferro armazenado e de ferro de soro em mamíferos. Em particular, administra-se a um mamífero que possui perturbações por excesso de ferro uma quantidade terapeuticamente eficaz de eritropoietina para aumentar a produção de glóbulos vermelhos sendo os mamíferos, subsequentemente, flebotomizados para remoção do excesso dos glóbulos vermelhos produzidos.

Lisboa, 20 de Novembro de 1987

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

