



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 501**

51 Int. Cl.:
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99920626 .1**
96 Fecha de presentación : **09.04.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1085900**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2001**

54 Título: **Uso de eritropoyetina para el tratamiento de hemocromatosis primaria.**

30 Prioridad: **09.04.1998 DE 198 16 035**
18.06.1998 EP 98250222

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.10.2009

73 Titular/es: **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, DE

72 Inventor/es: **Gottschalk, René y**
Lehmann, Paul

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 326 501 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

Uso de eritropoyetina para el tratamiento de hemocromatosis primaria.

5 La invención se refiere al uso de eritropoyetina (Epo) en dosis bajas para la elaboración de preparados farmacéuticos para el tratamiento de hemocromatosis y preparados farmacéuticos combinados que contiene eritropoyetina (Epo) y compuestos de calcio y/o compuestos de fosfato. Estas combinaciones de preparados se emplean en particular para el tratamiento de las hemocromatosis primarias (alteraciones hereditarias debidas al exceso de hierro).

10 Más de 2/3 (aproximadamente 70%) de las células madre de médula ósea, recientemente formadas, del organismo participan en el metabolismo de hierro y hueso en eritrocitos y osteoblastos u osteoclastos. Estos procesos (eritropoyesis y formación ósea) son controlados por las dos hormonas diferenciadoras, es decir eritropoyetina (Epo) y hormona paratiroidea (PTH), y la concentración normal de PTH en el suero (entre 10 y 60 ng/l) da como resultado la formación normal de osteoblastos y osteoclastos, mientras que las concentraciones normales de Epo, entre 6 y 25 U/l, generan la formación normal de eritrocitos.

15 La eritropoyesis en particular es de vital importancia, ya que el 45% de las células madre de médula ósea recientemente formadas devienen en eritrocitos. Por esta razón, todos los parámetros (resorción del hierro, incorporación del hierro, Epo, folato, vitamina B12) del metabolismo de hierro están regulados de forma extremadamente precisa.

20 Como se sabe, la Epo es una glicoproteína que se forma en los riñones y también puede ser sintetizada, y estimula la formación sanguínea (eritropoyesis) "humoralmente", es decir a través de la corriente sanguínea.

25 Se conoce el tratamiento de la anemia, en particular la anemia de pacientes de hemodiálisis causada por la transfusión (anemia renal) con eritropoyetina humana recombinante (rhEpo). La anemia en las enfermedades crónicas es la segunda forma más frecuente de anemia en todo el mundo.

30 La producción reducida de nuevos eritrocitos constituye un factor importante de la anemia cuando es provocada por una eritropoyesis reducida en el hueso, o por alteraciones en la reutilización del hierro. El requerimiento diario de hierro para una eritropoyesis normal es de 25 mg. La anemia por deficiencia de hierro, la cual es la forma más frecuente de anemia hipocrómica, se regula mediante la adición de hierro. La administración en combinación con rhEpo se emplea en terapia a fin de obtener un aumento significativo en el número de eritrocitos.

35 En la química clínica, las alteraciones en el metabolismo del hierro se diagnostican determinando la concentración de ferritina en suero. El hierro corporal total es de aproximadamente 3,5 g en los hombres y 2,5 g en las mujeres. El hierro está presente en el metabolismo activo y en los compartimentos de almacenamiento. El depósito activo en un hombre promedio contiene 2100 mg en la hemoglobina, 200 mg en la mioglobina, 150 mg en enzimas en el tejido (hemo y no hemo) y 3 mg en el compartimento de transporte del hierro. El hierro en forma de ferritina (700 mg) y hemosiderina (300 mg) es almacenado en el tejido entre las células.

40 El mecanismo de resorción total del hierro no se ha explicado en su totalidad aún (Gunshin y colaboradores, Nature 388, 482-488, 1997), pero probablemente tenga lugar a través de la proteína DCT1. La regulación está influenciada de manera importante por las células de la mucosa del intestino delgado. En el caso de la mucosa, la señal crítica parece ser el contenido en hierro total del cuerpo. Se ha demostrado que la concentración de ferritina en suero está inversamente relacionada con la cantidad de hierro absorbido.

45 El hierro es transportado por las células de la mucosa intestinal a la transferrina. Esta proteína del transporte del hierro tiene dos sitios de enlace con el hierro. Es sintetizada en el hígado. Por lo tanto, es un mecanismo por el cual el hierro puede ser tomado de las células (por ejemplo macrófagos o mucosa del intestino delgado) y transportado a receptores específicos de la membrana, de eritoblastos, células de placenta o células del hígado. Mediante endocitosis, el complejo receptor-hierro-transferrina llega a las células precursoras de eritrocitos, donde el hierro es transportado a la mitocondria, donde la hemo es formada a partir de hierro y protoporfirina.

50 El hierro que no es necesario para la eritropoyesis es llevado por la transferrina a dos tipos de depósitos de almacenamiento. El depósito más importante es la ferritina. Ésta es una familia heterogénea de proteínas que rodean un núcleo de hierro. Es soluble y constituye la forma de almacenamiento activo en el hígado (hepatitos), médula ósea, bazo (macrófagos), eritrocitos y en el suero (aproximadamente 100 ng/ml). El depósito de ferritina en el tejido es muy lábil y está disponible con rapidez ante la necesidad de hierro. La ferritina de suero circulante proviene del sistema retículo-endotelial (RES) y la concentración en la circulación varía paralelamente con el hierro corporal total (cada ng/ml corresponde a 8 mg de provisión de hierro).

55 En resumen, en el metabolismo del hierro:

- todas las células del RES son reservas de ferritina y hemosiderina;

ES 2 326 501 T3

- las células madre consumidoras de hierro y que sintetizan Hb son convertidas por la Epo en eritrocitos y
- el hierro es transportado por la transferrina del depósito a los eritrocitos en proceso de formación y de regreso de los eritrocitos muertos al depósito.

En el metabolismo óseo, en analogía con el metabolismo del hierro:

- el hueso almacena cristales de hidroxilapatita (y colágeno) y el osteoclasto “labiliza” la hidroxilapatita desgranándola a un esqueleto básico. De no ocurrir alteraciones, el esqueleto básico es utilizado para la síntesis;
- las células madre que sintetizan la hidroxilapatita (y colágeno) y consumen calcio y fósforo son convertidas por PTH (+IGF 1+2) en osteoblastos y
- el calcio y el fósforo son transportados del depósito a los osteoblastos en proceso de formación y de regreso al depósito luego de la síntesis de la hidroxilapatita.

En época tan temprana como 1983, S.G. Massry (Kidney International 24, (16) 204-207) y también F.N. Hutchison y J. Jones (AJKD Vol. 29, n° 5, mayo de 1997) describen como en los casos de hiperparatiroidismo, es decir con concentraciones muy elevadas de PTH, la eritropoyesis es suprimida. En otros términos, una elevada concentración de PTH (>>60 ng/l) retarda la formación de Epo en el organismo, con lo cual inevitablemente la formación de eritrocitos.

La PTH, entonces, un importante regulador del organismo humano, ya que tanto el metabolismo del hierro como el metabolismo óseo están regulados por la PTH. La PTH, por supuesto, regula la resorción de calcio, fósforo, magnesio y hierro.

Sin embargo, pueden ocurrir los siguientes puntos débiles en el metabolismo del hierro y óseo:

- insuficiente diferenciación de las células madre por parte de la Epo o PTH;
- “labilización” de la forma de almacenamiento (núcleo de hierro en la ferritina o hidroxilapatita en el colágeno por el osteoclasto) o
- insuficiente transporte de hierro a los eritrocitos o hidroxilapatita (calcio y fósforo) a los osteoblastos.

Es posible el tratamiento de las alteraciones de la eritropoyesis en el caso de anemia renal o anemia por deficiencia de hierro, pero no se ha hallado un tratamiento exitoso para la hemocromatosis. En la actualidad, el único método es la flebotomía.

Las hemocromatosis son enfermedades del almacenamiento de hierro resultantes de un exceso de hierro en el organismo, en particular en los órganos parenquimatosos, asociado con una mayor absorción de hierro y deposición masiva de hierro en forma de hemosiderina en numerosos organismos y en el sistema de monocito-macrófago. Se debe distinguir entre las hemocromatosis primarias (idiopáticas) y las hemocromatosis secundarias (eritropoyéticas). Las hemocromatosis secundarias son alteraciones en la formación sanguínea que dan como resultado hemosiderosis (exceso hereditario de hierro en el organismo). Las hemocromatosis primarias (idiopáticas) aparecen en forma de cirrosis hepática (cirrosis de pigmento), decoloración bronce de la piel y deficiencias de las glándulas endocrinas y exocrinas (hipogonadismo, diabetes mellitus dependiente de insulina o “diabetes bronceada”), insuficiencia cardíaca, pérdida del cabello.

El objeto de la invención, por lo tanto, es brindar preparados farmacéuticos adecuados para el tratamiento de las hemocromatosis y que contienen proporciones óptimas de sustancias activas.

Inesperadamente, se descubrió que los preparados de eritropoyetina en baja dosis son adecuados para el tratamiento de las hemocromatosis.

Sin embargo, también se ha descubierto que la resorción del hierro es cuantitativamente mucho menos importante que la alteración en la resorción del calcio (fósforo) (la relación de concentración es 1:1000) y que una alteración en la resorción del calcio (fósforo) es el principal factor, aparte de las alteraciones en la resorción del hierro, en las hemocromatosis primarias.

Así, se descubrió que, por un lado, la eritropoyesis es asistida solo si la transferrina puede ser cargada por completo (Tfx2), es decir si el depósito de hierro está lleno. De no ser así, el depósito es llenado con transferrina cargada por la mitad (Tfx1).

ES 2 326 501 T3

Por otro lado, los osteoblastos están provistos con suficiente calcio y fosfato solo cuando el depósito (hueso) está lleno de hidroxilapatita. De no ser así, la consecuencia en el caso del hierro será fatal. Demasiado hierro es resorbido porque demasiado calcio (fosfato) es resorbido. Como la Epo es detenida por la PTH, la eritropoyesis no es asistida.

De acuerdo con la invención, esto puede evitarse mediante una administración controlada de Epo en baja dosis en combinación con compuestos de fosfato y/o calcio.

La invención, por lo tanto, se refiere al uso de Epo en baja dosis y de compuestos de fosfato y/o calcio para producir un preparado farmacéutico para el tratamiento de hemocromatosis primarias en donde el preparado farmacéutico contiene eritropoyetina en dosis de 500-5000 U y 20-500 mg de calcio y 10-250 mg de fósforo.

Las sustancias activas en el preparado combinado pueden estar en formas de administración separada o en una única forma.

Además el invento se refiere a un conjunto que contiene 500-5000 U de eritropoyetina y 20-500 mg de calcio y 10-250 mg de fósforo en forma de un compuesto complejo de fosfato calcio en formas separadas de administración, o sea como soluciones para inyección o infusión o liofilizado.

El preparado de combinación contiene proporciones óptimas de Epo y calcio y fosfato para el tratamiento de hemocromatosis primaria. Los preparados de eritropoyetina de conformidad con el invento pueden ser sustancias activas comparables en efecto fisiológico con la eritropoyetina humana. De conformidad con el invento estas sustancias activas se denominarán para abreviar Epo o preparados Epo. La Epo recombinante (rhEpo; véase la patente europea EP-B1 0 205 564 y EP-B1 0 411 678) o modificaciones apropiadas de estas proteínas son ejemplos de preparados de Epo apropiados. Las modificaciones pueden ser, por ejemplo, proteínas con un peso molecular superior (véase la EP 0 148 605) o inferior a 34000 Da (el peso molecular SDS-PAGE de la Epo urinaria) o isoformas de la enzima o proteína con glicosilación variable. Más particularmente, puede hacerse uso también de proteínas químicamente modificadas por PEG (polietilenglicol). En principio puede hacerse uso también de proteínas derivadas por supresión, sustitución o prolongación de uno o más aminoácidos en la secuencia aminoácida de Epo natural que tiene una longitud de 166 aminoácidos. Las propiedades fisiológicas de estas proteínas son sustancialmente comparables con rhEpo. Mas particularmente estas proteínas tienen propiedades biológicas causantes de células de la médula ósea para aumentar la producción de reticulocitos y corpúsculos de hematíes y/o aumentar la síntesis de hemoglobina. En lugar de estas proteínas puede hacerse uso de sustancias de bajo peso molecular llamadas Epo-miméticos, que enlazan el mismo receptor biológico. Estos miméticos pueden administrarse también de preferencia oralmente. La cantidad preferida de estas proteínas o miméticos se obtiene comparando la actividad biológica de estas sustancias activas con la de Epo.

Para uso en terapia el preparado de combinación de conformidad con el invento contiene de 200 a 5000 U de un preparado de Epo (la abreviatura "U" es una alternativa de "UI" = unidades internacionales). Las dosis preferidas son 500 U, 1000 U, 2000 U o 5000 U por dosis individual.

De acuerdo con la invención, además de la Epo contiene, de preferencia, un compuesto de complejo de fosfato y calcio. En particular, contiene de preferencia un compuesto de apatita con la fórmula $\text{Ca}^{2+}[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3^{2-}$, de preferencia en forma de un gluconato. En alternativa, el preparado combinado puede contener un compuesto de calcio en forma de gluconato de calcio y/o un compuesto de fosfato en forma de glucosa-1-fosfato o hidrogenfosfato de potasio.

La relación preferida entre calcio y fosfato (o fósforo) en el preparado combinado está comprendida entre 11:5 y 9:7, de preferencia 10:6.

En una variante preferida, el preparado combinado contiene 500-5000 U de rhEpo, 20-500 mg de calcio y/o 10-250 mg de fósforo (o 30-750 mg de fosfato). Estos valores significan que un compuesto de fosfato o calcio adecuado debe aplicarse en una cantidad tal que se suministren 20-500 mg de calcio o 10 a 250 mg de fósforo (o 30-750 mg de fosfato).

Los preparados combinados de acuerdo con la invención pueden contener Epo y los compuestos de fosfato y/o calcio en un envase unitario listo para la venta (conocido como paquete de combinación). Los paquetes de medicamento también pueden contener una cantidad apropiada de Epo o bien una cantidad apropiada de un compuesto de fosfato y calcio en forma de un preparado individual, donde la proporción de constituyentes del preparado individual en el paquete es tal que puedan administrarse de acuerdo con la invención en combinación con el otro preparado respectivo. En tales casos, el fabricante o importador del medicamento etiquetará el medicamento tal como se prescribe legalmente en muchos países, brindando instrucciones o información acerca de la administración combinada de los preparados individuales. Esto también se aplica para los paquetes de medicamentos que contienen una cantidad adecuada de Epo y una cantidad adecuada de un compuesto de calcio y/o un compuesto de fosfato.

Los preparados de calcio o fosfato para la administración oral o parenteral son de un uso acorde con la invención. En principio, las sustancias pueden ser preparados individuales donde la sustancia activa es una sal de calcio compatible fisiológicamente y/o un compuesto de fosfato o un compuesto de complejo de calcio fosfato, o preparados combinados que contienen el preparado fisiológicamente compatible junto con otras sustancias activas tales como vitaminas, ácido fólico, cloruro de tiamina, riboflavina, piridoxina, ácido ascórbico o amida de nicotina.

En alternativa y de acuerdo con la invención, los compuestos de fosfato y/o calcio y Epo en forma de formulaciones farmacéuticas separadas pueden aplicarse de manera simultánea o sucesiva (combinación libre). Esta combinación libre, que puede ofrecerse en un envase unitario, tiene la ventaja de una mayor flexibilidad.

Usualmente, la combinación libre se provee en forma de un paquete único simple que contiene al menos dos envases; el primero es un preparado de Epo en una forma adecuada para la aplicación (lío filizado, solución de inyección o infusión o para aplicación oral si así se requiere) mientras que el segundo es el preparado de calcio y/o fosfato o calcio fosfato en una forma adecuada para su aplicación. Por medio de ello, a cada paciente puede administrarse en forma individual la cantidad prescrita de Epo y compuesto de calcio o fosfato. Estos preparados combinados presentan la ventaja adicional de un tratamiento más exitoso, ya que en cada caso la cantidad ajustada óptima de los preparados individuales es fija y resulta prácticamente imposible confundirlas con otros preparados comerciales individuales que se ofrecen en diferentes dosis.

Los preparados combinados acordes con la invención también reducen el riesgo de un exceso accidental de calcio y/o fosfato, que podría ocurrir si los preparados convencionales de calcio o fosfato de diferentes envases se aplicaran junto con la Epo. Los preparados combinados acordes con la invención aseguran un tratamiento confiable y son fáciles de manejar. Otra posibilidad en el presente caso es utilizar una sustancia activa como solución de inyección y la otra sustancia activa en una forma para la administración oral.

En el caso en que el preparado Epo esté disponible en forma liofilizada, los envases de medicamento (envases combinados) contienen la cantidad apropiada del preparado de Epo en ampollas de vidrio o cápsulas. El preparado de calcio/fosfato puede estar en forma sólida (comprimidos, polvo granulado, liofilizado, etc.) o en forma líquida en envases separados. El envase combinado contiene una solución de reconstitución para disolver la Epo liofilizada, sola o junto con el preparado sólido de calcio/fosfato. Si el preparado de calcio/fosfato está en forma de una solución lista para usar, la solución puede mezclarse con la solución de Epo si deben aplicarse juntas. En alternativa, en principio el preparado de calcio/fosfato puede proveerse en forma concentrada para su agregado a soluciones de infusión convencionales, de manera tal que la aplicación es más lenta y dura varias horas.

Otra posibilidad de acuerdo como la invención es proporcionar preparados individuales de Epo y compuestos de fosfato y/o calcio listos para la venta en forma de medicamentos independientes adecuados para la aplicación, estando envasados los preparados individuales de manera tal que contengan las cantidades de sustancias individuales requeridas para el preparado de Epo combinado con calcio y/o fosfato de acuerdo con la invención.

Otra alternativa cuando se emplean los preparados combinados es administrar compuestos de fosfato y/o calcio y Epo en una "combinación fija", es decir en una única formulación farmacéutica que contiene ambos compuestos. La formulación puede ser, por ejemplo, una solución de inyección o una solución de infusión o liofilizada, por ejemplo envasada en ampollas. Una combinación fija de sustancias activas en forma liofilizada tiene la ventaja de una manipulación simple y segura. La sustancia liofilizada se disuelva en la ampolla mediante el agregado de medio de inyección farmacéutica convencional y se aplica por vía endovenosa.

Las formas farmacéuticas para la administraciones producen a través de métodos galénicos convencionales empleando adyuvantes farmacéuticos convencionales.

En terapia, usando el preparado combinado de acuerdo con la invención:

- a) debe determinarse la concentración de ferritina, ya que constituye una medida del nivel del depósito de hierro,
- b) deben determinarse la saturación de transferrina y el receptor de transferrina, lo cual indica la capacidad de carga de la proteína de transporte, y
- c) debe determinarse el nivel de apatita y colágeno en el hueso, empleando varios parámetros de diagnóstico.

ES 2 326 501 T3

Los valores objetivo, que por lo general indican una buena configuración del metabolismo de hierro y óseo, se ofrecen en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Diagnóstico	
Ferritina (ng/ml)	≥ 100 Límite de riesgo: 400
Saturación de transferrina (%)	≥ 15
Receptor de transferrina soluble (mg/l)	≤ 2

TABLA 2

Sustancia analizada	Suero (mmol/l) (mg/dl)		Producto de Ca x PO ₄ en suero (mg/dl) ²	Orina (mmol/l)
Ca	2,5	10	40	< 5
Fosfato	1	4		< 20
AP, hueso	< 150 U/l			
Osteocalcina	5 - 100 µl/l			

ES 2 326 501 T3

Retículos	En orina
Pirolidinolina	< 100 µmol/mol creatinina
3-hidroxi-pirolidinolina	< 20 µmol/mol creatinina
NTx =N-terminal	
Péptido reticulado	Depende del método
PTH	10 - 70 ng/l

- De acuerdo con ello, los siguientes son los principales parámetros a controlar durante la terapia:

a) para el metabolismo del hierro:

- ferritina (ng/ml)
- saturación de transferrina (%), receptor de transferrina (mg/l)
- la capacidad de síntesis de las células madre, basada en los parámetros de control hematológicos tales como la hemoglobina (Hb), hematocrito (proporción de glóbulos rojos en el volumen total), eritrocitos, eritrocitos hipocrómicos, reticulocitos, reticulocitos hipocrómicos.

La ferritina es una glicoproteína de almacenamiento de hierro. Las isoferritinas típicas del tejido existen y pueden determinarse inmunológicamente en el suero. El valor de ferritina constituye una medida del hierro almacenado en el tejido. En la mayoría de los laboratorios el rango normal oscila entre 30 y 300 ng/ml y la media geométrica es de 88 para hombres y 49 para mujeres. Los valores de ferritina en suero están íntimamente relacionados con la provisión total de hierro en el cuerpo. Los niveles son, en consecuencia, mayores cuando existe un exceso de hierro.

A fin de determinar el nivel de ferritina, se separan los eritrocitos de los glucocitos y trombocitos (que también contienen ferritina) centrifugado en sangre tratada con heparina (o EDTA o citrato). A continuación los eritrocitos se someten a lisis y se determina inmunológicamente la ferritina almacenada. La ferritina de eritrocito indica el nivel del depósito de hierro durante los tres meses precedentes (es decir durante la vida de un eritrocito). Los valores normales oscilan por lo general entre 5 y 48 atogramos (ag) por eritrocitos. Los valores por debajo de 5 ocurren en la anemia por deficiencia de hierro, mientras que los valores elevados (con frecuencia > 100) ocurren cuando existe un exceso de hierro.

La determinación de la ferritina en suero es otro método utilizado con frecuencia, por ejemplo a través de la prueba de ferritina de Boehringer Mannheim, que puede automatizarse y se basa en el principio de la prueba de aglutinación inmunológica con amplificación de la reacción por látex.

La saturación de transferrina se define como la relación entre la concentración de hierro en el suero/plasma y la concentración de transferrina en plasma del suero (multiplicada por un factor de corrección de 1,41). Este número carece de dimensión, independientemente del estado del paciente. Se calcula a partir de la fórmula:

$$\text{Saturación de transferrina (\%)} = \frac{\text{hierro}[\text{mg/dl}] \times 100}{(\text{transferrina}[\text{mg/dl}] \times 1,41)}$$

El receptor de la transferrina en el suero también puede ser determinado por la prueba de absorción inmune intensificada por enzima (ensayo inmunosorbente ligado a la enzima = ELISA) o la prueba de látex, empleando un anticuerpo monoclonal contra el receptor soluble. El rango de referencia oscila entre 0,5 y 3 mg/l.

b) los parámetros de diagnóstico para el metabolismo óseo son los siguientes:

- Ca x PO₄ en el suero (en mg/dl)², y Ca y fósforo en el suero y en la orina (en mmol/l),
- el nivel de apatita en el colágeno, por determinación de AP ósea, piridinolinas ("Crosslinks" y "Cross-labs"), 3-hidroxiprolina y NTx,

ES 2 326 501 T3

- la concentración de osteocalcina, que también puede almacenar y transportar apatita. Existe en el suero a una concentración comparable con la de la ferritina (aproximadamente 10-100 μl).

Los valores normales del calcio y el fosfato en el suero son 2,2 - 2,6 mmol/l correspondiente a 8,6 - 10,2 mg/dl para el calcio y 1,0 - 1,5 mmol/l correspondientes a 2,7 - 4,5 mg/dl para el fosfato. Esto da como resultado un producto para $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ que puede considerarse aceptable a valores comprendidos entre 23 (mg/dl)² (8,6 x 2,7) y 46 (mg/dl)² (10,2 x 4,5).

Con respecto a la composición de la hidroxilapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) en el hueso la capacidad óptima de carga tiene lugar a un producto de $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ de aproximadamente 40 (mg/dl)² (ver tabla 3).

TABLA 3

	mmol/l		mmol/l
Ca_{suero}	2,2-2,6	$\text{Fosfato}_{\text{suero}}$	1,0-1,5
$\text{Ca}_{\text{apatita}}$	2,2-2,6	$\text{Fosfato}_{\text{apatita}}$	1,3-1,6

El colágeno, la proteína más importante para el almacenamiento de la apatita, se determina indirectamente a través de los marcadores de la construcción ósea en el suero, tales como la ALP ósea y propéptidos terminales que se dividen durante la formación de fibrillas de colágeno, y a través de marcadores de la desintegración ósea tales como las pirodinolinas (retículos), 3-hidroxi-prolina o NTx (péptidos N-terminal reticulados) en la orina.

El suero también contiene una concentración de aproximadamente 10-100 $\mu\text{g/l}$ (valor normal) de la osteocalcina de proteína de matriz, que posee radicales de ácido glutamínico que le permiten enlazarse a cristales de la hidroxilapatita de mineral de calcio incorporado en el hueso.

El producto de calcio x fosfato constituye la cantidad más importante en las investigaciones de diagnóstico y se determina en el suero. Se ha descubierto que el hueso está suficientemente lleno con Ca y PO_4 si el producto de $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ es 30-50 (mg/dl)², siendo el valor objetivo 40 (mg/dl)². Un valor superior a 60 (mg/dl)² de $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ indica la calcificación de un órgano. A valores por debajo de 25 mg/dl existe el riesgo de hipocalcemia o hipofosfatemia, lo cual puede originar una mayor extracción de PTH y una merma de EPO.

La invención se refiere, asimismo, al empleo de Epo en combinación con compuestos de fosfato y/o calcio para general preparados combinados para el tratamiento de hemocromatosis primarias y preparados farmacéuticos combinados que comprenden eritropoyetina (Epo) y compuestos de calcio y fosfato, que pueden presentarse en formas de administración separadas o en una forma uniforme para su administración.

De conformidad con el invento el preparado farmacéutico contiene eritropoyetina en dosis de 500-5000 U y 20-500 mg de calcio y 10-250 mg de fósforo. Las realizaciones siguientes son particularmente importantes:

Preparados combinados que contienen Epo y un compuesto de complejo de calcio fosfato. Preparados combinados donde el compuesto de complejo de calcio fosfato es un compuesto de apatita con la fórmula $\text{Ca}^{2+}[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3^{2-}$, de preferencia en forma de gluconato. Preparados combinados que contienen Epo, un compuesto de fosfato y de calcio. Preparados combinados en los cuales el compuesto de fosfato es glucosa-1-fosfato o hidrogenfosfato de potasio. Preparados combinados donde la relación entre calcio y fosfato oscila entre 11:5 y 9:7, de preferencia 10:6. Preparados combinados que contienen 500-5000 U de Epo, 20-500 mg de calcio y 10-250 mg de fósforo (o 30-750 mg de fosfato) en formas separadas para su administración como soluciones de inyección o infusión, o liofilizadas o en una forma uniforme para la administración.

En terapia utilizando el preparado combinado de acuerdo con la invención, la dosis semanal máxima puede determinarse de modo simple. El tratamiento se da de una a cinco veces, de preferencia hasta cuatro veces por semana, y la cantidad total de Epo no supera los 5000 U, y de calcio no supera los 4 x 500 mg por paciente por semana.

Para evitar la sobreproducción de eritrocitos, el tratamiento puede estar acompañado, ventajosamente, por flebotomía.

En los preparados combinados como se ha descrito antes, los compuestos de Epo, calcio y/o fosfato pueden formularse con coadyuvantes o excipientes farmacéuticos convencionales y se proveen en formas uniformes o separadas para la administración.

ES 2 326 501 T3

La invención se explicará a continuación con mayor detalle con referencia a los ejemplos.

Ejemplo 1

5

Un paciente con hemocromatosis primaria y con un valor de ferritina superior a 400 ng/ml y un valor de calcio x fosfato inferior a $(20 \text{ mg/dl})^2$ se trató con 1000 U de rhEpo tres veces a la semana. Al paciente también se le dieron 500 mg de calcio y 300 mg de fósforo tres veces a la semana, de preferencia en forma de una solución de gluconato $\text{Ca}[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3$ administrada por vía oral. Los dos preparados fueron dados al paciente en el mismo día. El nivel de

10

hierro en el paciente se midió determinando los parámetros de diagnóstico, en particular la saturación de transferrina. El tratamiento continuó hasta que los valores de ferritina y calcio x fosfato estuvieron en el rango normal.

Ejemplo 2

15

(No objeto del invento)

Un paciente con hemocromatosis secundaria y con un valor de ferritina por encima de 400 ng/ml se trató con 500 U de rhEpo cinco veces a la semana. El nivel de hierro en el paciente se determinó midiendo la saturación de transferrina. El tratamiento continuó hasta que el valor de ferritina estuvo dentro del rango normal.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de eritropoyetina (Epo) en combinación con un preparado de calcio/fosfato para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hemocromatosis primaria, en donde el preparado farmacéutico contiene eritropoyetina en dosis de 500-5000 U y 20-500 mg de calcio y/o 10-250 mg de fósforo.

2. Uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto complejo de calcio fosfato es un compuesto de apatita que tiene la fórmula: $\text{Ca}^{2+}[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3^{2-}$.

10 3. Uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto adopta forma de un gluconato y contiene calcio:fosfato en la relación 11:5 a 9:7, de preferencia 10:6.

15 4. Equipo que contiene 500-5.000 U de eritropoyetina y 20-500 mg de calcio y 10-250 mg de fósforo en forma de un compuesto complejo de calcio fosfato en formas separadas de administración, o sea como soluciones para inyección o infusión o liofilizado.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65