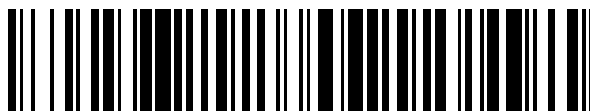


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 806**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2007 E 07840190 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2026801**

54 Título: **Deferasirox para el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria**

30 Prioridad:

23.05.2006 US 747974 P

24.05.2006 US 803049 P

04.08.2006 US 835658 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.01.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
CORPORATE INTELLECTUEL PROPERTY
CH-4002 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**NICK, HANSPETER;
ROJKJAER, LISA;
BODNER, JANET ELLEN y
MARKS, PETER WAYNE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 440 806 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

Deferasirox para el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria

La presente invención se refiere a la utilización del Compuesto I en el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria.

Antecedentes de la invención

5 La hemocromatosis hereditaria, abreviada como HH, es el trastorno monogénico hereditario más común en la población caucásica. El gen HFE es el nombre del gen de la hemocromatosis. La mutación del gen HFE está asociada muy frecuentemente con la hemocromatosis hereditaria, y está situada en el brazo corto del cromosoma 6. Aproximadamente una de cada 250 a 300 personas blancas es homocigótica para la mutación del gen HFE C282Y y al menos una de cada 10 personas es un portador, es decir la mutación reemplaza la cisteína por tirosina en la posición 282 de la cadena proteínica de los aminoácidos, también escrita como C282Y o Cys282Tyr. Otra mutación común en el gen HFE que puede conducir a sobrecarga de hierro es la mutación H63D, es decir la mutación reemplaza la histidina por ácido aspártico en la posición 63, escrita como H63D o His63Asp. El riesgo de sobrecarga de hierro es superior en personas que son homocigóticas para la mutación C282Y, en comparación con heterocigotos compuestos C282Y/H63D u homocigotos H63D. Otra mutación en el gen HFE, S65C, explica casi 8% de mutaciones de hemocromatosis que no son C282Y ni H63D. La función exacta del producto génico de HFE no se conoce, sin embargo, parece tener parte en la regulación de la expresión de hepcidina.

La HJV, hemocromatosis juvenil, se debe a mutaciones en el gen HJV que codifica hemojuvelina y el gen HAMP que codifica hepcidina. Con la hemocromatosis juvenil, la acumulación de hierro empieza pronto en la vida, y los síntomas se presentan antes de los 30 años. Los hombres y las mujeres están afectados por igual. Los signos y los síntomas de la hemocromatosis juvenil son más graves que los del tipo HFE y las complicaciones implican las glándulas endocrinas y, clínicamente más importante, el corazón. La enfermedad hemocromatosis juvenil debida a mutaciones de HJV y HAMP es muy rara, pero se ha presentado en varios grupos étnicos diferentes. Las mutaciones en los genes HAMP y HFE2 provocan HJV. Los genes HAMP y HFE2 parecen representar un papel en la regulación de la absorción de hierro durante la digestión. El gen HAMP ordena a las células fabricar una pequeña proteína llamada hepcidina, que se identificaba originalmente que tenía propiedades antimicrobianas. La evidencia reciente indica que los niveles de hepcidina son importantes para determinar la cantidad de hierro absorbido de la dieta. Niveles bajos de hepcidina, p. ej. debido a mutación de HAMP, incrementan la entrada de hierro desde la mucosa intestinal. La hemojuvelina actúa aguas arriba de la hepcidina y codetermina la cantidad de expresión de hepcidina. Los investigadores descubrieron recientemente que el nivel de hepcidina representa un papel en el mantenimiento del balance de hierro en seres humanos.

Generalmente, los diversos tipos de hemocromatosis hereditaria se caracterizan por una absorción intestinal incrementada de hierro, que conduce a la deposición de hierro en el cuerpo, es decir en múltiples órganos tales como el hígado, el páncreas, el corazón y otros órganos. El exceso de deposición de hierro, si se deja sin tratar, provoca daño tisular y fibrosis con daño irreversible a diversos órganos, p. ej. órganos sobrecargados de hierro, p. ej. disfunción endocrina o cirrosis hepática.

El inicio del tratamiento de la hemocromatosis hereditaria está indicado para pacientes con evidencia de sobrecarga de hierro basada en parámetros o marcadores de hierro elevados, p. ej. ferritina sérica y saturación de transferrina. La flebotomía es el patrón actual de cuidado debido a que es simple, eficaz y segura. La flebotomía implica la eliminación de hasta dos unidades de sangre, p. ej. de 800 a 1.000 ml correspondientes a aproximadamente 500 mg de hierro por semana, para información, una unidad de sangre, p. ej. aproximadamente 500 ml, elimina aproximadamente 250 mg de hierro. El objetivo es eliminar el hierro corporal en exceso y disminuir el valor de ferritina hasta 50 mcg/l (microgramos por litro) o menos. Esta fase, que lleva hasta 1-3 años, raramente más, corresponde a la llamada "fase de inducción". Una vez que se efectúa la reducción de hierro, la mayoría de los pacientes requiere de cuatro a ocho flebotomías al año para mantener la concentración de ferritina sérica por debajo de 50 mcg/l, esto corresponde a la llamada "fase de mantenimiento".

Sin embargo, de 5 a 10% de los pacientes son poco aptos para, inadecuadamente tratados por, p. ej. debido a un escaso cumplimiento terapéutico, o poco dispuestos a tener flebotomías debido a un mal acceso venoso, anemia, fallo cardíaco congestivo/disfunción del ventrículo izquierdo o "belonefobia".

Una alternativa a la flebotomía es la utilización de la quelación de hierro. El quelante de hierro se puede unir al hierro y promover su secreción. Durante este procedimiento, se administra un fármaco que se une al hierro libre en exceso.

Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar un tratamiento alternativo para pacientes con hemocromatosis hereditaria, p. ej. para pacientes con hemocromatosis poco dispuestos o incapaces de sufrir un régimen de flebotomías. Como la cantidad de hierro eliminada por flebotomía es limitada, y el número de flebotomías que un individuo es capaz de tolerar también es limitado; también existe una necesidad de un tratamiento alternativo para

ser utilizado en combinación con la atención estándar, es decir la flebotomía, para acortar la duración de la eliminación de hierro en pacientes con niveles de ferritina moderadamente elevados, a fin de prevenir el avance del daño orgánico.

5 El tratamiento de la sobrecarga de hierro mediante desferrioxamina (abreviada como DFO), es decir Desferal®, subcutánea se estudió en 3 pacientes con HH en los que la flebotomía no era posible o no lo era transitoriamente debido a sus graves afecciones clínicas o a la falta de acceso venoso periférico. Se observó que el tratamiento con DFO era tan eficaz como la flebotomía semanal, p. ej. 500 ml (Nielsen P. et al, Br. J. Haematol 2003, 123(5):952-3). Sin embargo, los datos disponibles que presentan la utilización de desferrioxamina en esta población de pacientes son muy limitados.

10 Por otra parte, a pesar de los méritos de la DFO, la DFO no se puede administrar oralmente y su semivida dentro de la corriente sanguínea es corta. La DFO se administra a través de infusión intravenosa o subcutánea 8-12 h/día al menos 5 días a la semana y conduce a un escaso cumplimiento terapéutico de los pacientes. WO 2005/097062 menciona la utilización potencial del Compuesto I en el tratamiento de la hemocromatosis, sin detalles sobre un protocolo de tratamiento. Se sabe que el Compuesto de fórmula I que se divulga posteriormente se utiliza en el
15 tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes sometidos a transfusión de sangre, p. ej. en pacientes con talasemia β. Sin embargo, no hay información disponible o hay muy poca sobre la seguridad del Compuesto I con bajos niveles de ferritina, p. ej. niveles de ferritina por debajo de 500 mcg/l, p. ej. 100 mcg/l, p. ej. 50 mcg/l. Por lo tanto, existía una necesidad de determinar la seguridad del Compuesto I con tales valores bajos de ferritina, p. ej. a fin de determinar un esquema de tratamiento adecuado para la utilización del Compuesto I en la eliminación de
20 hierro en pacientes con hemocromatosis hereditaria. Sorprendentemente, los inventores han encontrado que el Compuesto I es adecuado y seguro para pacientes con hemocromatosis hereditaria.

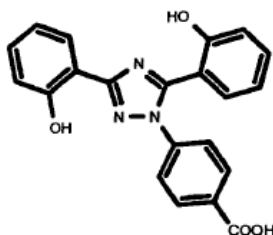
Descripción de los dibujos:

La Figura 1A-D muestra el contenido de hierro en órganos frente al tiempo en semanas en el hígado, el corazón, el bazo y el páncreas.

25 Descripción Detallada de la Invención:

El Compuesto I es un 3,5-difenil-1,2,4-triazol de la siguiente fórmula: ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico y se puede administrar oralmente.

El Compuesto I tiene la siguiente fórmula:



30 El Compuesto I en forma de ácido libre, las sales del mismo y sus formas cristalinas se divulgan en la Publicación de Patente Internacional WO 97/49395.

El Compuesto I y su procedimiento de preparación se describen, p. ej., en US 6.465.504 B1.

Preparaciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I se describen en la Solicitud de Patente Internacional WO 97/49395.

35 Sin embargo, US 6.465.504 no divulga que el Compuesto I sea adecuado para tratar la sobrecarga de hierro debida a hemocromatosis hereditaria. US 6.465.504 no divulga ni la dosificación particular ni el esquema de tratamiento que se describen posteriormente en la presente memoria.

Dentro del alcance de la presente invención, por "tratamiento de la hemocromatosis hereditaria" se entiende el control del balance de hierro corporal del paciente con HH.

40 Se ha de entender que un paciente con HH es un paciente que tiene hemocromatosis hereditaria o hemocromatosis

juvenil. La hemocromatosis hereditaria y la hemocromatosis juvenil se definen como en los antecedentes de la invención.

5 El tratamiento de la hemocromatosis hereditaria se puede realizar en dos etapas consecutivas según el régimen reivindicado, es decir, en una primera fase, p. ej. llamada la fase de inducción, el Compuesto I se administra en una
10 dosis diaria de 5 a 20 mg/kg de peso corporal, con o sin flebotomía concomitante, p. ej. hasta que el nivel de ferritina sérica alcanza un valor de aproximadamente 100 mcg/l o inferior, p. ej. de 100 mcg/l, p. ej. de aproximadamente 50 mcg/l o inferior. La dosis diaria de Compuesto I administrada durante la fase de inducción se puede determinar basándose en el nivel de ferritina sérica medido del paciente con HH. Por ejemplo, para pacientes con sobrecarga
15 de hierro, p. ej. con un nivel de ferritina sérica por encima de 1.500 mcg/l, o p. ej. con un nivel de ferritina sérica por encima de 200 mcg/l para la paciente y por encima de 300 mcg/l para el paciente, se puede realizar la administración concomitante de Compuesto I, p. ej. en una dosificación apropiada, y flebotomía. Esta combinación tiene un beneficio sorprendente para, p. ej., pacientes con hemocromatosis hereditaria que sufren artropatía. Por ejemplo, para pacientes que tienen un nivel de ferritina sérica de aproximadamente o por encima de 300 mcg/l, p. ej.
20 de aproximadamente o por encima de 200 mcg/l para las mujeres, p. ej. de aproximadamente o por encima de 300 mcg/l para hombres, a los pacientes se les puede administrar el Compuesto I, p. ej. en una dosis diaria de 5 a 20 mg/kg de peso corporal, p. ej. hasta que el nivel de ferritina sérica caiga por debajo de, p. ej., 100 mcg/l, p. ej. 50 mcg/l. El paciente se cambia a la fase de mantenimiento, p. ej. en una dosis diaria o intermitente de 1 a 5 mg/kg de peso corporal, de 5 a 20 mg/día de peso corporal, p. ej. tan pronto como el nivel de ferritina sérica del paciente supere un valor definido, p. ej. de aproximadamente 300 mcg/l, p. ej. de 300 mcg/l, p. ej. de aproximadamente 200 mcg/l, p. ej. 200 mcg/l para pacientes femeninos, p. ej. de aproximadamente 300 mcg/l para pacientes masculinos.

Para el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria, la dosificación de Compuesto I dentro de la fase de mantenimiento puede depender de diversos factores, tales como, por ejemplo, la edad, el peso corporal y/o la afección individual del animal de sangre caliente, p. ej. el ser humano, que se va a tratar.

25 La dosis diaria oral de Compuesto I que se va a administrar a un paciente con hemocromatosis hereditaria durante la fase de mantenimiento es de 1 a 5 mg/kg de peso corporal al día, en particular de 2 a 4 mg/kg de peso corporal al día. Para un animal de sangre caliente, p. ej. un ser humano, que tiene un peso corporal de aproximadamente 40 kg, la dosis diaria oral de Compuesto I es aproximadamente de 40 a 200 mg/día para la fase de mantenimiento de la hemocromatosis hereditaria.

30 El Compuesto I tiene una semivida en plasma de aproximadamente 8 a 16 horas, p. ej. de 12 a 13 horas, dentro del cuerpo humano. Por lo tanto, alternativamente, la dosis de Compuesto I que se va a administrar puede tomarse cada dos días, p. ej., para una persona de un peso corporal de 40 kg, se puede tomar un comprimido de 80 a 400 mg cada dos días, p. ej. durante dos semanas consecutivas los días 1, 3, 5, 7 para la primera semana y los días 2, 4 y 6 para la semana posterior. Alternativamente, la dosis de Compuesto I que se menciona anteriormente se puede dividir diariamente, p. ej. la dosis diaria que se menciona anteriormente se puede separar y darse como dos
35 administraciones.

La presente invención se refiere a la utilización del Compuesto I para la preparación de un medicamento para el control del contenido de hierro corporal en pacientes que tienen HH según se define en las reivindicaciones que se incorporan mediante referencia.

40 En una realización, la invención se refiere a la utilización del Compuesto I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de HH, en donde el Compuesto I se administra:

(a) durante la fase de inducción en una dosis diaria de 5 a 20 mg/kg de peso corporal con o sin flebotomía concomitante, y a continuación

(b) durante la fase de mantenimiento en una dosis diaria de 1 a 5 mg/kg de peso corporal.

45 La presente invención trata de la utilización del Compuesto I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de HH, en donde el Compuesto I se administra en una dosis diaria de 5 a 20 mg/kg de peso corporal con o sin flebotomía concomitante hasta que el nivel de ferritina sérica esté por debajo de 100 mcg/l.

La presente invención trata de la utilización del Compuesto I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de HH, en donde el Compuesto I se administra en una dosis diaria de 5 a 20 mg/kg de peso corporal con o sin flebotomía concomitante hasta que el nivel de ferritina sérica alcance un nivel de 50 mcg/l.

50 La presente divulgación solo describe además con propósitos de referencia un:

1. Método para tratar la sobrecarga de hierro resultante de hemocromatosis hereditaria que comprende la administración a un paciente que necesite tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I.

2. Método para tratar la hemocromatosis hereditaria que provoca sobrecarga de hierro en el cuerpo humano, que comprende la administración a un paciente que necesite tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I.

3. Método según 1 o 2 anteriores en el que la hemocromatosis hereditaria se debe a la mutación C282Y o H63D.

5 4. Método según 1 o 2 anteriores en el que el Compuesto I se administra a un paciente que necesite tal tratamiento en una dosis diaria de aproximadamente 1 a 20 mg de Compuesto I/kg de peso corporal, p. ej. de 1 a 10 mg/kg de peso corporal, p. ej. de 5 a aproximadamente 20 mg de Compuesto I/kg de peso corporal.

5. Método según 1 o 2 o 3 anteriores en el que el tratamiento se interrumpe cuando el nivel de ferritina sérica es de aproximadamente 100 mcg/l o menor, p. ej. de aproximadamente 50 a 100 mcg/l o menor.

10 6. Método según 1, 2 o 3 anteriores en el que el tratamiento se mantiene cuando el nivel de ferritina sérica es aproximadamente 50-100 mcg/l o menor y hasta que el nivel de ferritina sérica sea igual a o de aproximadamente 200-300 mcg/l o esté por encima de 200-300 mcg/l.

La presente invención trata además de la utilización que se describe en las reivindicaciones en la que la hemocromatosis hereditaria es hemocromatosis juvenil.

15 Ejemplos

Ejemplo 1: seguridad y eficacia del Compuesto I en pacientes con sobrecarga de hierro resultante de hemocromatosis hereditaria.

20 Este es un estudio de aumento a escala de la dosis entre pacientes que explora cuatro dosificaciones de Compuesto I (5, 10, 15, 20 mg/kg) dadas diariamente. Se asignó a los pacientes secuencialmente a cada nivel de dosis partiendo de 5 mg/kg/día. El comienzo de cada nivel de dosis se alternó en al menos 4 semanas. Los pacientes se estratificaron por la ferritina sérica (en una visita de reconocimiento) en dos estratos:

Estrato 1: ferritina sérica = 300-600 mcg/l y

Estrato 2: ferritina sérica > 600 mcg/l a 1.500 mcg/l.

Las visitas se programaron cada dos semanas y el tratamiento se continúa durante un total de 24 semanas.

25 Los pacientes son pacientes de hemocromatosis hereditaria adultos con sobrecarga de hierro.

Criterios de inclusión:

Los criterios de inclusión para los pacientes son los siguientes:

- Edad \geq 18 años
- Pacientes con hemocromatosis varones o mujeres homocigóticos para la mutación C282Y documentada por una prueba diagnóstica molecular.

- Valor de ferritina sérica \geq 300 mcg/l y \leq 1.500 mcg/l con una saturación de transferrina \geq 45%

Régimen de dosificación:

Los diferentes regímenes de dosificación que se prueban son los siguientes 5 mg/kg PO al día, 10 mg/kg PO al día, 15 mg/kg PO al día, 20 mg/kg PO al día.

35 Cambio en la ferritina sérica

Si el nivel de ferritina sérica cae hasta $<$ 100 mcg/l en cualquier visita, el Compuesto se mantiene hasta que el nivel de ferritina sérica se eleve $>$ 300 mcg/l. El Compuesto I se ha de restaurar a la misma dosis.

Estudios de hierro:

La ferritina sérica, el hierro total, la transferrina sérica y la saturación de transferrina se miden en un reconocimiento

y en cada visita del estudio. El hierro lábil en plasma (LPI) se mide mensualmente.

Estos valores se verifican como parámetros de eficacia y seguridad. Además, el cambio en los valores de ferritina sérica obtenidos durante el estudio sirve como un criterio de valoración secundario para el análisis de la eficacia.

Eficacia

5 El cambio desde el valor de referencia en la ferritina sérica después de 24 semanas de tratamiento se analiza realizando un análisis de covarianza ANCOVA, donde la medida de ferritina sérica de referencia se ajusta como una covariable continua. Los medios ajustados, la desviación estándar y los intervalos de confianza al 90% se presentan y se comparan. También se realiza un análisis longitudinal sobre el perfil de ferritina sérica. La normalización de la ferritina sérica se especifica como la primera manifestación de reducción de ferritina sérica < 100 mcg/l.

10 **Ejemplo 2: seguridad y eficacia del Compuesto I en pacientes con sobrecarga de hierro resultante de hemocromatosis hereditaria.**

15 Este es un estudio de aumento a escala de la dosis entre pacientes que explora cuatro dosificaciones de Compuesto I (5, 10, 15, 20 mg/kg) dadas diariamente. Se asignó a los pacientes secuencialmente a cada nivel de dosis partiendo de 5 mg/kg/día. El comienzo de cada nivel de dosis se alternó en al menos 4 semanas. Las visitas se programan cada mes y el tratamiento se continúa durante un total de 24 semanas. Los pacientes son pacientes con hemocromatosis hereditaria adultos con sobrecarga de hierro.

Criterios de inclusión:

Los criterios de inclusión para los pacientes son los siguientes:

- Edad ≥ 18 años
- 20 • Pacientes con hemocromatosis varones o mujeres homocigóticos para la mutación C282Y documentada por una prueba diagnóstica molecular.
- Valor de ferritina sérica ≥ 300 mcg/l y ≤ 2.000 mcg/l con una saturación de transferrina ≥ 45%

Régimen de dosificación:

25 Los diferentes regímenes de dosificación que se prueban son los siguientes 5 mg/kg PO al día, 10 mg/kg PO al día, 15 mg/kg PO al día, 20 mg/kg PO al día, si es necesario se pueden permitir incrementos de dosificación de 2,5 mg/kg PO al día.

Cambio en la ferritina sérica: Como en el Ejemplo 1

Estudios de hierro: Como en el Ejemplo 1

Eficacia

30 El cambio desde el valor de referencia en la ferritina sérica después de 24 semanas de tratamiento se analiza realizando un análisis de covarianza ANCOVA, donde la medida de ferritina sérica de referencia se ajusta como una covariable continua. Los medios ajustados, la desviación estándar y los intervalos de confianza al 90% se presentan y se comparan. También se realiza un análisis longitudinal sobre el perfil de ferritina sérica. La normalización de la ferritina sérica se especifica como la primera manifestación de reducción de ferritina sérica < 100 mcg/l,
35 alternativamente de 50 mcg/l.

Ejemplo 3: El Compuesto I reduce la sobrecarga de hierro en un modelo murino de hemocromatosis juvenil.

40 **Introducción:** Se ha presentado recientemente que la ruptura dirigida del gen de hemojuvelina en ratones (HJV-/-) provoca una deposición de hierro en el hígado, el páncreas y el corazón notablemente incrementada, y actúa como un modelo para la hemocromatosis juvenil (Niederkofler et al. 2005, Huang et al. 2005). El Compuesto I, un nuevo quelante de hierro oral tridentado, es eficaz en el tratamiento de pacientes con sobrecarga de hierro transfusional y no se ha investigado en la sobrecarga de hierro primaria. Se buscaba examinar la carga de hierro espontánea y el efecto del Compuesto I sobre la eliminación de hierro en ratones HJV-/- con sobrecarga de hierro.

Métodos: Se realizaron determinaciones de espectrometría de emisión óptima de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES, medida de hierro elemental) en el hígado, el corazón, el bazo y el páncreas en la semana 8 (inicio del

estudio), 14, 20 y 28 en ratones HJV -/- y naturales (wt) (n=6-8), después de las medidas de MRI en el corazón y el hígado. Empezando en la semana 20, tres grupos de animales HJV-/- recibían diariamente 0 (vehículo), 30 o 100 mg/kg de Compuesto I, los ratones wt de control permanecían sin tratar. Se observó carga de hierro hasta las 28 semanas (incluyendo el grupo de vehículo) y los efectos del Compuesto I se determinaron comparando los grupos de la semana 28. Las medidas de MRI R2* se realizaron utilizando un aparato de generación de imágenes 4.7T MR. Para las determinaciones miocárdicas y hepáticas R2*, se adquirían ecoimágenes de gradiente limitado por ECG de una sola rodaja y ecoimágenes de gradiente transversal de una sola rodaja, respectivamente.

Resultados: (véase la Figura 1 en la que el Compuesto I se denomina "Deferasirox") La carga de hierro del hígado y el corazón era 21 y 5 veces superior en ratones HJV-/- que en wt. Manifiestamente, el páncreas mostraba la diferencia más extrema en la carga de hierro (34 veces). La inspección visual de los transcurros de tiempo de la carga de hierro entre la semana 8 y 28 sugiere una carga retardada del corazón y el páncreas en comparación con el hígado.

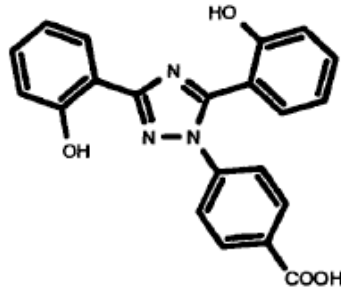
Los efectos del Compuesto I sobre la carga de hierro en órganos eran moderados con 30 mg/kg pero bastante pronunciados en el hígado y el corazón con 100 mg/kg. Esto puede parecer contradictorio con los datos procedentes de estudios en seres humanos, que muestran efectos entre 20 y 30 mg/kg en la sobrecarga de hierro, pero se pueden explicar por la exposición aproximadamente 6-9 veces inferior de Compuesto I en ratones. Con 100 mg/kg de Compuesto I, el hierro del hígado se reducía en 63% y el hierro del corazón en 41% en comparación con el grupo tratado con vehículo (HJV-/-). El páncreas mostraba una clara tendencia a niveles inferiores en la dosis de 100 mg/kg. Al contrario que el hígado, el corazón y el páncreas, la cantidad de hierro del bazo era inferior en ratones HJV-/- en comparación con wt. Este comportamiento se espera debido a que el mismo mecanismo de salida de hierro (mejorado) que permite que el hierro entre en la circulación desde los enterocitos también tiene lugar en las células reticuloendoteliales.

Los valores de MRI R2* son más variables que las concentraciones de hierro en órganos determinadas mediante ICP-OES. Sin embargo, los perfiles de los transcurros de tiempo de R2* del hígado y el corazón en ratones HJV-/- eran similares a los transcurros de tiempo del hierro en el hígado y el corazón que se determinaban mediante ICP-OES, subrayando la correlación entre los valores de R2* y el hierro en los órganos.

Conclusión: El Compuesto I reducía significativamente el hierro en el hígado y el corazón en el ratón inactivado para hemojuvelina y mostraba una tendencia a la mejora de la carga de hierro pancreática en 8 semanas de tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Utilización del Compuesto de la Fórmula I



5 para la preparación de un medicamento para la utilización en el tratamiento de un exceso de hierro en un paciente que tiene hemocromatosis hereditaria (HH), en donde el tratamiento de la HH comprende:

(a) una fase de inducción en la que el Compuesto de la Fórmula I se administra en una dosificación diaria de 5 a 20 mg/kg de peso corporal con o sin flebotomía, seguida por

(b) una fase de mantenimiento en la que el Compuesto de fórmula I se administra en una dosis diaria de 1 a 5 mg/kg de peso corporal.

10 2. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho paciente que tiene hemocromatosis hereditaria es poco apto para o es tratado inadecuadamente mediante flebotomía.

3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la hemocromatosis hereditaria se debe a la mutación genética homocigótica C282Y o H63D.

15 4. Utilización según la reivindicación 1, en la que la fase de inducción se continúa hasta que el nivel de ferritina sérica alcanza un valor de aproximadamente 100 mcg/l.

5. Utilización según la reivindicación 4, en la que el nivel de ferritina sérica alcanza un valor de aproximadamente 50 mcg/ml o menor.

Figura 1A

