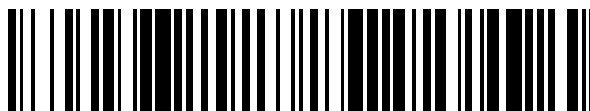


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 065**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/4412** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2007** **E 07701800 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 1991225**

54 Título: **Uso de la deferiprona y métodos para tratar y/o prevenir la ataxia de Friedreich resultante del mal manejo intracelular de hierro**

30 Prioridad:

**22.02.2006 US 775320 P**

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

**31.01.2014**

73 Titular/es:

**APOTEX TECHNOLOGIES INC. (100.0%)**  
**150 Signet Drive**  
**Toronto, ON M9L 1T9 , CA**

72 Inventor/es:

**MUNNICH, ARNOLD;**  
**SPINO, MICHAEL y**  
**CABANTCHIK, IOAV**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 441 065 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 la deferiprona y métodos para tratar y/o prevenir la ataxia de Friedreich resultante del mal manejo intracelular de hierro

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de trastornos asociados con la disfunción celular del hierro y más específicamente, enfermedades neurodegenerativas tales como la Ataxia de Friedreich en ausencia de saturación generalizada de hierro. Más concretamente, la invención se refiere a la administración de quelantes de hierro utilizados en la actualidad para el tratamiento de la saturación de hierro que, como se ha demostrado y establecido, eliminan de forma segura el exceso de hierro de la mitocondria de las células para reducir al mínimo el daño celular y subcelular inducido por el hierro intracelular e intra-mitocondrial, incluidos quelantes de hierro tan relevantes como la deferiprona y deferasirox.

15

**Antecedentes de la invención**

La ataxia de Friedreich es una enfermedad degenerativa con herencia autosómica recesiva, cuyas características esenciales incluyen ataxia progresiva de las extremidades y de la marcha, arreflexia y signos piramidales en las piernas y la miocardiopatía hipertrófica. Fue descrita por primera vez en 1863 por Nikolaus Friedreich, un profesor de medicina en Heidelberg, Alemania, al presentar seis pacientes en dos familias (Friedreich N. Ueber degenerative atrophie der spinalen Hinterstra'nge. Virchow's Arch path Anat 1863; 26:391-119, 433 a 59, y 1863; 27:1-26 en JM Pearce. Friedreich ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Mayo 2004; 75:688). La incidencia, según los informes, es de aproximadamente el 1 por 30.000 en nacimientos, principalmente en poblaciones caucásicas (Delatycki et al ataxia de Friedreich: Un resumen J. Med Genet 2000 37: 1-8; y Delatycki et al. La ataxia de Friedreich: de los genes a las terapias) La mayoría de los casos son causados por una sola mutación, lo que allana el camino para los avances terapéuticos de esta enfermedad fatal. Med. J.Aust. 2005, vol. 182 (9): 439).

20

La ataxia de Friedreich es el resultado de la mutación de un gen localizado en el cromosoma 9q13 (Chamberlain et col y col. Mapeo de la mutación que causa la ataxia de Friedreich en el cromosoma humano 9. Naturaleza 1988; 334: 248-50). El gen frataxina codifica el aminoácido 210, una proteína de función desconocida; la mutación es una expansión inestable de una repetición GAA en el primer intrón heredado de ambos padres (Ataxia Campuzano y otros de Friedreich: Enfermedad autosómica recesiva causada por la expansión repetida de un triplete intrónico GAA 35. Science 1996; 271:1423-7). La ataxia de Friedreich resulta de una deficiencia, pero no de la ausencia total de la frataxina en las células del cerebro, los nervios, el corazón y páncreas (Becker y Richardson. La frataxina, su papel en el metabolismo del hierro y la patogénesis de la Ataxia de Friedreich. Int J Biochem Cell. 2001 Jan; 33:1-10). La muerte se produce alrededor de los 36 años después del inicio de la enfermedad y se debe principalmente a la miocardiopatía hipertrófica (Voncken et al. Friedreich ataxia- 5 actualización sobre Patogénesis y posibles terapias. Neurogenética 2004; 5: 1-8).

30

Estudios histopatológicos y de imagen de resonancia magnética (RM) han demostrado que el hierro se acumula en el músculo cardíaco, en los tractos espinocerebelosos (núcleos dentados) y en la médula espinal de los pacientes con ataxia de Friedreich. Cuando no hay suficiente frataxina, hay un déficit en los grupos de proteínas de hierro-azufre que resulta en una acumulación de hierro lábil que conduce al daño oxidativo en los tractos espinocerebelosos, la médula espinal y el músculo cardíaco (Rotig et al. aconitasa mitocondrial y deficiencia de proteína hierro-azufre en la ataxia de Friedreich. Nat. Genet 1997; 17:215-7; Delatycki et al.; La evidencia directa de que la acumulación de hierro mitocondrial se produce en la ataxia de Friedreich. Ann Neurol 1999; 45:673-5). La idebenona, un análogo de la quinona de cadena corta, que actúa como un potente eliminador de radicales libres, protege el músculo cardíaco de una lesión inducida por los radicales libres, pero no ha logrado mejorar o siquiera estabilizar los síntomas neurológicos de ataxia y otros. (Rustin et al. Efecto de la idebenona en cardiomiopatía en la ataxia de Friedreich: un estudio preliminar. Lancet 1999; 354:477-9).

35

En condiciones de exceso de hierro, como en pacientes dependientes de transfusiones con talasemia, el hierro se acumula a través del cuerpo y los daños en el hígado, corazón y órganos endocrinos se hacen evidentes en la segunda o tercera década de vida. Así, los pacientes reciben quelantes de hierro para reducir la carga total de hierro en el cuerpo y en la medida de lo posible tener un efecto sobre órganos específicos, tales como el hígado o el corazón (Rund y Rachmilewitz P-Talasemia New Engl J Med 2005;.. 353:1135-46). Los pacientes son controlados para evaluar el nivel de hierro en el cuerpo mediante mediciones periódicas de la concentración de ferritina en suero y la determinación de la concentración de hierro hepático después de biopsia, evaluaciones MRI o SQUID. Las concentraciones de ferritina en suero suelen sobrepasar los 1000 mcg/L y son habituales las concentraciones de hierro en el hígado > 7 mg/g de peso seco del hígado.

40

Durante la última década, 2 quelantes de hierro han demostrado su utilidad en la práctica clínica y un tercero se ha presentado recientemente a los organismos reguladores de todo el mundo para obtener la licencia (Hershko et al. Sobrecarga de hierro y quelación. Hematología, 2005; 10 Anexo 1: 171-173). La deferoxamina es un potente quelante de hierro que no se absorbe adecuadamente después de la administración oral y, por lo tanto, debe ser

45

50

55

60

65

administrado por vía parenteral. Reduce el hierro total del cuerpo por una disminución tanto en la concentración de ferritina en suero y la concentración hepática de hierro, así como la de hierro del corazón también. La deferiprona es un agente quelante del hierro que se absorbe por vía oral y también se ha demostrado que reduce el hierro total del cuerpo según la evaluación de los mismos índices. Además, tiene un efecto preferencial sobre la reducción de hierro en corazón. Un tercer agente quelante del hierro, deferasirox, también absorbido por vía oral, está demostrando beneficios clínicos en condiciones de exceso de hierro y ha sido recientemente aprobado para obtener la licencia en los EE.UU.

Esta imagen contrasta con la ataxia de Friedreich, donde la carga total de hierro en el cuerpo no aumenta considerablemente. Las concentraciones de ferritina en suero son normalmente <100 mcg/L y las concentraciones de hierro en el hígado son "normales". Así, mientras que los pacientes pueden experimentar daño celular inducido por hierro mitocondrial, no hay sobrecarga de hierro tisular generalizada. Puesto que el hierro es un componente fundamental de muchos procesos bioquímicos, existe la preocupación de que la administración de un quelante de hierro en condiciones de exceso de metales no féreos, pudiera conllevar una grave toxicidad. En efecto, el "índice de Porter" (Porter. Una evaluación del riesgo-beneficio de la terapia de quelación de hierro. *Drogas Saf.* 1997; 17:407-21) se propuso como guía para minimizar la toxicidad de la deferoxamina en pacientes con talasemia transfundidos mediante la indexación de la dosis de deferoxamina a la concentración de ferritina en suero como medida del grado de exceso de hierro. Se propone una disminución de la dosis, o incluso la interrupción en el uso de deferoxamina, cuando hay una disminución en la concentración de ferritina sérica. A menudo, una disminución de la ferritina sérica por debajo de 500 mcg/L conduce al cese de la terapia de quelación. Estos pacientes mantienen exceso de hierro en comparación con los pacientes normales, o incluso con los que tienen ataxia de Friedreich, pero el nivel de carga no es lo suficientemente mayor como para justificar el riesgo de la terapia de quelación del hierro. Tal preocupación es la razón por la que algunos han cuestionado el concepto de usar quelantes de hierro para la ataxia de Friedreich u otras afecciones de disfunción celular de hierro, en ausencia de exceso de hierro generalizada (Wilson et al. Hierro sérico normal y concentraciones de ferritina en pacientes con ataxia de Friedreich. *AnnNeurol.* 1998; 44:132-4).

Al principio, parecía que el hierro jugaba un papel crítico en el desarrollo de la sintomatología de la ataxia de Friedreich y que su eliminación de la mitocondria podría aliviar la afección. Sin embargo, con el aumento de los conocimientos sobre la enfermedad y la biología molecular pertinente, este punto de vista fue rechazado y surgieron importantes dudas de que un quelante del hierro pudiera proporcionar un resultado beneficioso neto, debido a la falta de evidencia de un efecto preferencial sobre la mitocondria (Delatycki et al ataxia de Friedreich: ¿de los genes a las terapias? *Med J* 2005 Australia; 182:439); Sturm et. al. De Friedreich Ataxia, ningún cambio en el hierro mitocondrial lábil en los linfoblastos y fibroblastos humanos *J Biol Chem.* 2005; 280:6701-8). Es decir, si se suprimiera el hierro, no sólo de la mitocondria, sino también del citosol, sería de esperar la interferencia con elementos críticos del metabolismo intermediario, menos importantes que una pérdida funcional de hierro, convirtiendo al tratamiento en tóxico, en lugar de beneficioso.

De hecho, ya se había presentado evidencia de que un quelante del hierro, la deferoxamina, era en realidad perjudicial para la cadena respiratoria, ya que desplazaba el hierro de las membranas y facilitaba el estrés oxidativo y la lesión de la cadena respiratoria in vitro (Rustin et al. Efecto de la idebenona en cardiomiopatía en la ataxia de Friedreich: un estudio preliminar. *Lancet.* 1999; 7; 354:477-9). Era predecible que un agente que eliminara el hierro del cuerpo, en realidad podría inducir toxicidad en pacientes sin sobrecarga generalizada de hierro.

Además, a medida que se hizo disponible más información sobre la genética de la enfermedad y los modelos animales de la ataxia de Friedreich se manipularon genéticamente mediante la introducción de una supresión del gen de la frataxina, se hizo evidente para los científicos que trabajan en el campo que la carga de hierro de la mitocondria puede no ser esencial. Por ejemplo, mientras que la deficiencia de frataxina había sido identificada como una característica clave en la ataxia de Friedreich y aunque se sabía que almacena hierro en la mitocondria, los modelos animales "knockout" para la frataxina no acumulan hierro en el cerebro hasta el final de la vida del animal, relegando así el hierro a un papel secundario (Chantrel-Groussard et al. captación temprana de defensas antioxidantes en la ataxia de Friedreich. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:2061-7; Simón et al. Ataxia de Friedreich modelos de ratones con ataxia cerebelosa y sensorial progresiva revelan neurodegeneración autofágica en los ganglios de la raíz dorsal. *J Neurosci.* 2004; 24:1987-95).

Por lo tanto, dado que los resultados bioquímicos para un quelante de hierro sugieren toxicidad y los datos genéticos, incluyendo modelos animales "knockout" para la frataxina, sugieren que los quelantes de hierro no serían beneficiosos, la atención en el campo se apartó de los quelantes de hierro como probables agentes terapéuticos y se dirigió a la terapia génica (Voncken et al ataxia de Friedreich-.información actualizada sobre la patogénesis y las posibles terapias. *Neurogenética.* 2004; 5:1-8).

A pesar de la falta de exceso generalizado de hierro en la ataxia de Friedreich, parece que el daño intracelular en esta enfermedad es claramente inducido por el hierro. Dentro de la mitocondria de una célula, una deficiencia en frataxina provoca la acumulación de hierro lábil, que conduce al daño oxidativo. Un enfoque para abordar esta cuestión ha sido el uso de un antioxidante celular permeable, la idebenona, que reduce algunos de los síntomas de la ataxia de Friedreich, en particular los relacionados con el daño al corazón como resultado de la prevención de ciclo redox inducido por el hierro (Hausse. Idebenona y la reducción de la hipertrofia cardíaca en la ataxia de

Friedreich. Corazón. 2002; 87:346-9). Sin embargo, con el uso de idebenona, no se han detectado efectos medibles sobre la ataxia u otros efectos adversos de la enfermedad asociados con anomalías en el sistema nervioso central, no haciendo frente a la ataxia, uno de los principales efectos debilitantes de la enfermedad y la razón por la que la mayoría de pacientes se ven confinados a una silla de ruedas.

5 Estudios recientes realizados por Glickstein et al. (Blood 2005) y otros revisados por C. Hershko, G. Link, AM Konijn y Z Cabantchik I. Objetivos y mecanismo de quelación del hierro Terapia Ann. N. Y. Acad. Ciencia. 1054: 124-135 (2005) indicaron que algunos quelantes de hierro permeables reducen la producción de especies reactivas del oxígeno en las células vivas con la consiguiente reducción de su reserva de hierro lábil. Estudios anteriores también indican que, a concentraciones relativamente bajas, quelantes con características adecuadas, tales como la deferiprona (Breuer et al Blood 2001; 97:792-8; Pootrakul et al. Sangre. 2004; 104: 1504/10) y el deferasirox (Hershko et al 2001 Blood 97:1115-22) pueden movilizar el hierro lábil a partir de células y tejidos y transferirlo con seguridad a receptores fisiológicos tales como la transferrina. Esta redistribución "cerrada" de hierro fue concebida como ventajosa para minimizar la pérdida de hierro esencial por quelantes. Por otra parte, se prevé un mecanismo análogo para ser operativo en las células, en el que la deferiprona podría transportar hierro entre los componentes celulares y evitar así las etapas basadas en la frataxina, incluyendo el suministro de hierro para la formación de agrupaciones Fe-S.

20 La deferiprona (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4-ona), que se utiliza actualmente para el tratamiento de exceso de hierro transfusional, puede cruzar las membranas celulares (incluyendo la barrera de sangre del cerebro), acceder a orgánulos celulares incluyendo las mitocondrias, y reducir la formación de radicales libres dependientes de hierro (Glickstein et al reservas intracelulares de hierro lábil como blanco directo de quelantes de hierro: a estudio de fluorescencia de acción quelante en las células vivas. Blood 2005; 106:3242-50). La deferiprona también elimina el hierro cardíaco, tal como se mide por MRIT2\* y aumenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la 25 pacientes con talasemia transfundidos con sobrecarga de hierro cardíaco (Pennell et al. Ensayo controlado Prueba de Deferiprona o deferoxamina en Beta-talasemia mayor pacientes con asintomático Siderosis miocardio. Blood Primera Edición en papel, prepublicada en línea el 13 de diciembre 2005; DOI 10.1182/blood-2005-07-2948), lo que sugiere que también puede generar beneficios cardíacos en pacientes con daño cardíaco inducido por hierro.

30 Kontoghiorghes, G. J., et al, Curr. Med. Chem., 11, 2004, 2161-2183 revela la deferiprona y otros quelantes de hierro para el tratamiento de afecciones por exceso de hierro y afecciones sin exceso de hierro afectadas por enzimas que contienen hierro.

35 La 2006/0030619 US revela la deferiprona y otros quelantes de hierro para el tratamiento de un número de trastornos, incluyendo trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y la ataxia de Friedreich.

#### Lista de referencias citadas

- 40 1. JM Pearce. La ataxia de Friedreich. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75:688.  
 2. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. La ataxia de Friedreich: una visión general. J Med.Genet. 2000; 37:1-8.  
 3. Delatycki MB, Ioannou, P. A., Churchyard, A.J. La ataxia de Friedreich: ¿de genes a terapias? La mayoría de los casos son causados por una sola mutación, allanando el camino para avances terapéuticos para esta enfermedad mortal. Med. J.Aust. 2005, vol. 182 (9): 439.
- 45 4. Chamberlain S, J Shaw, Rowland A, Wallis J, Sur S, Nakamura Y, von Gabain A, Farrall M, R. Williamson. Mapeo de la mutación que causa la ataxia de Friedreich en el cromosoma 9. Naturaleza. 1988; 334:248-50.  
 5. Voncken, M.; Ioannou, P.; Delatycki, M.B. Actualización de la ataxia de Friedreich en la patogénesis y las posibles terapias. Neurogenetics.2004; 5:1-8.
- 50 6. Becker E, Richardson DR. La frataxina, su papel en el metabolismo del hierro y la patogénesis en la ataxia de Friedreich. Int J Biochem Cell Biol.. 2001 Jan; 33: 1-10.  
 7. Waldvogel D, van Gelderen P, Hallett M. El aumento de hierro en el núcleo dentado en pacientes con ataxia de Friedrich. Ann Neurol 1999; 46:123-5.
- 55 8. Campuzano V, Montermini L, MD Molto, et al. Ataxia de Friedreich: enfermedad recesiva autosómica causada por una expansión de repetición del triplete del GAA intrónico. Science 1996; 271:1423-7.  
 9. Rotig A, de Lonlay P, Chretien, D, et al. Deficiencia de la aconitasa y de la proteína de hierro-azufre mitocondrial en la ataxia de Friedreich. Nat. Genet 1997; 17:215-7.
- 60 10. Delatycki MB, Camakaris J, H Brooks, et al. Evidencia directa de que acumulación de hierro mitocondrial se produce en la ataxia de Friedreich. Ann Neurol 1999; 45:673-5.  
 11. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. Efecto de la idebenona en cardiomiopatía en la ataxia de Friedreich: un estudio preliminar. Lancet 1999; 354:477-9.
- 65 12. Rund, D.; Rachmilewitz, E. Beta-talasemia. N.Engl.J.Med. 2005, 353:1135 - 1146  
 13. Hershko, C, Link, G.; Konijn, AM; Ioav, Cabantchik Z. La sobrecarga de hierro y la quelación. Hematología. 2005, 10 Suppl 1: 171-173.  
 14. Porter J.B. Una evaluación de riesgos y beneficios de la terapia de quelación de hierro. Drug Safety 1997; 17:407-21

15. Chantrel-Groussard K, Geromel V, Puccio H, M Koenig, Munnich A, Rotig A, Rustin P. Inhabilitación de la acumulación anticipada de las defensas antioxidantes en la ataxia de Friedreich. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:2061-7.
16. Hausse AO, Aggoun Y, Bonete D, Sidi D, Munnich A, Rotig A, Rustin P. La idebenona y la reducción de la hipertrofia cardiaca en la ataxia de Friedreich. *Heart.* 2002; 87:346-9.
- 5 17. Franchini M, Veneri D. La terapia de quelación de hierro: una actualización. *Hematol J* 2004; 5:287-92.
18. Glickstein H, El RB, Shvartsman M, Cabantchik ZI. Piscinas de hierro intracelulares lábiles como blancos directos de quelantes de hierro: un estudio de fluorescencia de acción quelante en las células vivas. *Blood* 2005; 106:3242-50.
- 10 19. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga, M et al. Ensayo controlado aleatorio de deferiprona o deferoxamina en pacientes graves de beta-talasemia con siderosis miocárdica asintomática. *Blood* 2005 13 de diciembre; [publicación online, antes que impresa]
20. Cano SJ, Hobart JC, Hart PE, Korlipara LV, Schapira AH, Cooper JM. Cooperativa Internacional de tabla de medidas de ataxia (ICARS): ¿Adecuado para los estudios de ataxia de Friedreich? *Mov Disord*, 2005; 20:1585-91.
- 15 21. Richardson DR. Ataxia de Friedreich: quelantes de hierro cuyo blanco es la mitocondria como estrategia terapéutica. *Expert Opin Investig Drugs.* Febrero 2003; 12:235-45.
22. Richardson DR, Mouralian C, Ponka P, Becker E. Desarrollo de quelantes de hierro potenciales para el tratamiento de la ataxia de Friedreich: ligandos que movilizan el hierro mitocondrial. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001; 1536; 133-140.
- 20 23. Richardson DR. Quelantes novedosos para trastornos del sistema nervioso central que implican alteraciones en el metabolismo de hierro y otros iones metálicos. *Ann N Y Acad.* 2004; 1012:326-41.
24. Haacke EM, Cheng NY, Casa MJ, et al. Escaneo de reservas de hierro en el cerebro utilizando la resonancia magnética. *Magn Reson Imaging* 2005; 23:1-25.
- 25 25. Simon D, Seznec H, Gansmuller A, et al. Modelos de ratones con ataxia de Friedreich con ataxia cerebelosa y sensorial progresiva revelan neurodegeneración autofagia en ganglios de la raíz dorsal. *J Neurosci* 2004; 24:1987-95.
26. Sturm B, Bistrich U, Schranzhofer M et. al. Ataxia de Friedreich, sin cambios en el hierro lábil mitocondrial en linfoblastos y fibroblastos humanos. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280: 6701-08.
27. Hershko C, Link G, A y Konjin Cabantchik I. Objetivos y Mecanismo en la terapia de quelación de Hierro. *Ann NY Acad.* 2005, 1054: 124-35.
- 30 28. Breuer W, Ermers MJ, Pootrakul P, et al. Hierro deferoxamina-quelable, un componente del suero de hierro no unido a la transferrina, que se utiliza para evaluar la terapia de quelación. *Blood*, 2001; 97: 792-8.
29. Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, et al. Hierro plasmático lábil (LPI) como un indicador de actividad redox de plasma quelable en pacientes con talasemia/HbE con hierro sobrecargado tratados con un quelante oral. *Blood.* 2004; 104: 1504-1510.
- 35 30. Hershko C. ICL670A: un nuevo quelante oral, sintético: evaluación en ratas hipertransfundidas con sondas de radioiron selectivos de reservas de hierro hepatocelular y reticuloendotelial y células cardíacas de rata cargadas de hierro en cultivo. *Blood.* 2001; 97: 1115-1122.
31. Gaj O, Parque S, Liu G, L Macomber, Imlay JA Ferreira GC, Isaya G. La desintoxicación mitocondrial de hierro es una función primaria de la frataxina que limita el daño oxidativo y preserva la longevidad celular. *Genética Molecular Humana* 2006 15 (3): 467-479, doi: 10.1093/hmg/ddi461 (publicada en la web el 21 de diciembre de 2005).
- 40 32. Wilson RB, Lynch DR, Fischbeck KH. Hierro sérico y normal y concentraciones de ferritina en pacientes con ataxia de Friedreich. *Ann Neurol.* 1998; 44:132-4.
33. Richardson D, Bernhardt PV y Becker EM. Universidad de Queensland, The Heart Research Institute Ltd., Patente de EE.UU. No. 6.989.397 BI, 24 de enero de 2006.
- 45 34. Kontoghiorghes GJ, Pattichis K, Neocleous K y Kolnagou A. Diseño y desarrollo de la deferiprona (LI) y otros quelantes de hierro para uso clínico: Métodos de orientación y perspectivas de aplicación, *Current Medicinal Chemistry*, 2004.
- 50 35. Lodi, R, et. El tratamiento Antioxidante Mejora la Bioenergética en el músculo cardíaco y esquelético in Vivo en pacientes con Ataxia de Friedreich, Wiley-Liss, Inc., 2001.

#### Lista de Patentes citadas:

- 55 1. Patente de Estados Unidos N° 6.956.028, "Composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades mitocondriales" Wellsat Therapeutics Corporation, 18 de octubre de 2005.
2. Patente de Estados Unidos N° 6.472.378, "Composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades mitocondriales" Pro-Neuro, Inc. 29 de octubre, 2002.
- 60 3. Patente de Estados Unidos N ° 6.133.322, "Derivados de quinona para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la sobrecarga de hierro ", 17 de octubre, 2000.
4. Patente de Estados Unidos N ° 5.928.885, "kit para detectar la enfermedad de Alzheimer" The McLean Hospital Corporation, 27 de julio de 1999.
- 65 Haciendo ahora referencia a la Patente de Estados Unidos 6.989.397, concedida el 24 de enero 2006 a la

Universidad de Queensland, inventada por Des Richardson et al., se presentan análogos al 2 piridilcarboxaldehído isonicotinoil hidrazona (PCIH) que pudieran ser adecuados si fueran seguros para su uso *in vivo* como quelantes de hierro, para el tratamiento de enfermedades de sobrecarga de hierro. Tanto la talasemia como la Ataxia de Friedreich se identifican como enfermedades para las que pueden utilizarse estos quelantes de hierro, aunque tales compuestos no estén todavía disponibles para su uso clínico en estas condiciones. En concreto, se analizan las presuntas ventajas de los análogos de PCIH en comparación con los quelantes de hierro disponible en la actualidad, deferoxamina y deferiprona.

La patente describe las deficiencias en la deferoxamina en la columna 2, línea 38 en adelante. Además, la patente describe las deficiencias con deferiprona en el mismo lugar de la siguiente manera:

*"La necesidad de un quelante de Fe oral eficaz y económico ha sido recientemente destacada por el fracaso de la deferiprona (también conocida como L1 o 1,2-dimetil-3-hydroxyprid-4-ona) en la quelación de Fe en pacientes con sobrecarga de Fe (Olivieri et al, 1988\*, New Eng.J.Med. 337 417-23). De hecho, el tratamiento de pacientes con este fármaco posterior dio lugar a la fibrosis hepática y al aumento en el hígado de los niveles de Fe. \*\*La fecha correcta es 1998.*

Es evidente, por lo tanto, que la doctrina de Richardson et al. apunta en dirección opuesta a la utilización de la deferiprona como un quelante del hierro en el tratamiento de pacientes. Sin embargo, hemos descubierto que esta conclusión es falsa por las razones que siguen en esta memoria descriptiva.

Ninguna bibliografía enseña que la función de los agentes quelantes, tales como la deferiprona o deferasirox, capaces de reducir las reservas de hierro mitocondrial lábil, beneficie a pacientes con ataxia de Friedreich al reducir el daño mitocondrial intracelular inducido por hierro, cuando se administra a pacientes con dicha enfermedad y en particular, sin inducir toxicidad generalizada.

Sobre la base de observaciones anteriores establecidas en este documento, postulamos que ciertos quelantes de hierro adecuados, que tienen las características apropiadas para atravesar las membranas celulares y eliminar el hierro lábil organular, podrían reducir el daño celular inducido por hierro mitocondrial *in vivo* en la ataxia de Friedreich y proteger el sistema nervioso central y el corazón de lesión oxidativa sin afectar al estado de hierro de otros órganos.

Por lo tanto, es un objeto de esta invención el uso de agentes quelantes capaces de reducir las reservas lábiles de hierro mitocondrial, tales como por ejemplo deferiprona o deferasirox o una sal fisiológicamente aceptable a partir de los mismos, para tratar y/o prevenir el daño intracelular inducido por hierro en un paciente.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar un método para tratar, reducir, revertir y/o prevenir las enfermedades neurodegenerativas inducidas por hierro en un paciente.

Estos y otros objetos de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica al analizar el siguiente resumen de la invención y la descripción más detallada de las realizaciones de la invención descrita en este documento.

#### **RESUMEN DE LA INVENCION**

El pensamiento actual de los líderes en el campo es que los quelantes de hierro no serían útiles (dado que la acumulación de hierro no se ha considerado el factor decisivo en la enfermedad), e incluso podrían ser perjudiciales para pacientes sin sobrecarga de hierro manifiesta (ya que ningún quelante o régimen de quelación se concibieron o fueron propuestos como selectivos para liberar a las células relevantes afectadas específicamente por acumulación de hierro, debido a la deficiencia de frataxina). Pensamos que pueden haber juzgado mal la situación y que la ganancia potencial para los pacientes sería tan grande que debemos conducir estudios preliminares para determinar si nuestra comprensión de los posibles beneficios de una terapia de quelación específica, basada en agentes tales como la deferiprona, pudiera mejorar el problema fundamental y/o los síntomas de la ataxia de Friedreich.

En apoyo de nuestro concepto de la utilización de quelantes del hierro de células permeantes, como la deferiprona o deferasirox, para hacer frente a la deficiencia mitocondrial en la ataxia de Friedreich como un defecto primario, se refiere a un nuevo estudio de informes sobre el probable papel de la frataxina en la desintoxicación de hierro en la mitocondria como propone Gaj et al. (La desintoxicación de hierro mitocondrial es una función primaria de frataxina que limita el daño oxidativo y preserva la longevidad celular. Human Molecular Genetics 2006 15 (3): 467 - 479; doi: 10.1093/hmg/ddi461 (publicado en la web el 21 de diciembre ,2005). Si bien se ocupan únicamente con sistemas *in vitro*, su papel es compatible con los conceptos relacionados con uno de los mecanismos de acción observados en nuestro estudio innovador del uso de deferiprona en el tratamiento de la ataxia de Friedreich como se describe a continuación.

De acuerdo con un aspecto primario de las invenciones, se suministra deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para uso como se define en la declaración 1.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para preferentemente reducir o hacer inactivas las reservas de hierro tóxicas en el cerebro y/o mitigar la descompensación celular o intracelular de hierro en el cerebro para la prevención del daño inducido por hierro.
- 10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para preferentemente reducir o hacer inactivos los depósitos de hierro tóxicos en el cerebro y/o mitigar la descompensación celular o intracelular de hierro en el cerebro para la estabilización del daño inducido por hierro.
- 15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para preferentemente reducir o hacer inactivas las reservas de hierro tóxicas en el cerebro y/o mitigar la descompensación celular o intracelular de hierro en el cerebro para el tratamiento de daño inducido por hierro.
- 20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para preferentemente reducir o hacer inactivos los depósitos de hierro tóxicos en el cerebro y/o mitigar la descompensación celular o intracelular de hierro en el cerebro para revertir el daño inducido por el hierro.
- En una forma de realización, la afección que se trata es la ataxia de Friedreich.
- 25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de lo misma para preferentemente reducir o hacer inactivas las reservas de hierro tóxicas en las mitocondrias para la prevención del daño inducido por hierro mitocondrial.
- 30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para preferentemente reducir o hacer inactivas las reservas de hierro tóxicas en la mitocondria para la estabilización del daño inducido por hierro mitocondrial.
- 35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para preferentemente reducir o hacer inactivas las reservas de hierro tóxicas en las mitocondrias para el tratamiento del daño mitocondrial inducido por hierro.
- 40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma en la fabricación de un producto farmacéutico para la prevención de los síntomas de la ataxia de Friedreich.
- 45 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma en la fabricación de un producto farmacéutico para la estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich.
- 50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma en la fabricación de un producto farmacéutico para la reducción de los síntomas de la ataxia de Friedreich.
- 55 Se expone en el presente documento un método de tratamiento de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para tratar la ataxia de Friedreich que resulta del daño inducido por hierro mitocondrial.
- 60 Se expone aquí un método para prevenir el desarrollo de síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para prevenir los síntomas de la ataxia de Friedreich.
- 65 Se expone en el presente documento un método de reducción de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una

cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para reducir los síntomas de la ataxia de Friedreich.

5 Se expone en el presente documento un procedimiento de estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para estabilizar los síntomas de la ataxia de Friedreich.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso en el tratamiento de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, comprendiendo la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para tratar la ataxia de Friedreich.

15 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso en la prevención del desarrollo de los síntomas de la ataxia de Friedreich en un paciente resultante de daño inducido por hierro mitocondrial, comprendiendo la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma suficientes para prevenir el desarrollo de síntomas de la ataxia de Friedreich.

20 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso para estabilizar los síntomas de la ataxia de Friedreich en un paciente resultante del daño inducido por hierro mitocondrial, comprendiendo la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma suficientes para estabilizar los síntomas de la ataxia de Friedreich.

25 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso para reducir los síntomas de la ataxia de Friedreich en un paciente como resultante del daño inducido por hierro mitocondrial, comprendiendo la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma suficientes para reducir los síntomas de la ataxia de Friedreich.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para la prevención del desarrollo de los síntomas de la ataxia de Friedreich en los pacientes que resultan del daño inducido por hierro mitocondrial.

35 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para la estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes que resultan del daño inducido por hierro mitocondrial.

40 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para la reducción de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes que resultan del daño inducido por hierro mitocondrial.

45 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma en la fabricación de un producto farmacéutico para la prevención de síntomas de la ataxia de Friedreich.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma en la fabricación de un producto farmacéutico para la estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich.

50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma en la fabricación de un producto farmacéutico para la reducción de los síntomas de la ataxia de Friedrich.

55 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma en la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de la ataxia de Friedreich.

60 Se describe en el presente documento un método de tratamiento de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes de daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma suficientes para tratar la ataxia de Friedreich que resulta del daño inducido por hierro mitocondrial.

65 Se describe en el presente documento un método para prevenir el desarrollo de síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para prevenir los síntomas de la ataxia de Friedreich.



- 5 Se describe en el presente documento un método de reducción de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para reducir los síntomas de la ataxia de Friedreich.
- 10 Se describe en el presente documento un procedimiento de estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de los mismos suficientes para estabilizar los síntomas de la ataxia de Friedreich.
- 15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de deferiprona en la fabricación de un producto farmacéutico para la prevención de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes resultante del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para prevenir el desarrollo de síntomas de la ataxia de Friedreich.
- 20 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de deferiprona en la fabricación de un producto farmacéutico para la estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para estabilizar los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes que resultan del daño inducido por hierro mitocondrial.
- 25 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de deferiprona en la fabricación de un producto farmacéutico para la reducción de los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para reducir los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes que resultan del daño inducido por hierro mitocondrial.
- 30 De acuerdo con todavía otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de deferiprona en la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de la ataxia de Friedreich en pacientes, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma, suficientes para tratar la ataxia de Friedreich.
- 35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de deferiprona para la prevención del desarrollo de los síntomas de la ataxia de Friedreich en un paciente resultante de daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma a fin de reducir las reservas de hierro en las mitocondrias.
- 40 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de deferiprona para la estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich en un paciente resultante de daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o una de sus sales fisiológicamente aceptables con el fin de reducir las reservas de hierro en la mitocondria.
- 45 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de deferiprona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma a fin de reducir los depósitos de hierro en las mitocondrias.
- 50 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de deferiprona para revertir los síntomas de la ataxia de Friedreich en pacientes resultantes del daño por hierro mitocondrial, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o una de sus sales fisiológicamente aceptables con el fin de reducir las reservas de hierro en las mitocondrias.
- 55 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o de sus sales fisiológicamente aceptables para la prevención de enfermedades neurodegenerativas inducidas por hierro, en pacientes resultantes de daño mitocondrial inducido por hierro, que comprende una cantidad efectiva de deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para reducir preferentemente el hierro almacenado en las mitocondrias.
- 60 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o de sus sales fisiológicamente aceptables, para la estabilización de enfermedades neurodegenerativas inducidas por hierro en pacientes resultantes de daño mitocondrial inducida por hierro, que comprende una cantidad efectiva de deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para reducir preferentemente el hierro almacenado en las mitocondrias.
- 65 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de

- 5 deferiprona o de sus sales fisiológicamente aceptables para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas inducidas por hierro en pacientes resultantes de daño mitocondrial inducido por hierro, que comprende una cantidad efectiva de deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para reducir preferentemente el hierro almacenado en las mitocondrias.
- 10 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de deferiprona o de sus sales fisiológicamente aceptables para revertir enfermedades neurodegenerativas inducidas por hierro en pacientes resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial, que comprende una cantidad efectiva de deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para reducir preferentemente las reservas de hierro en la mitocondria.
- 15 En los métodos descritos el ingrediente activo es deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para prevenir el desarrollo de síntomas de la ataxia de Friedreich resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial en pacientes.
- 20 En los métodos descritos el ingrediente activo es deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para la estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich resultantes de daño inducido por hierro mitocondrial en pacientes.
- 25 En los métodos descritos de la invención, el ingrediente activo es deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para el tratamiento de la ataxia de Friedreich que resulta del daño inducido por hierro mitocondrial en pacientes.
- 30 En los métodos descritos el ingrediente activo es deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para la reducción de los síntomas de la ataxia de Friedreich resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial en pacientes.
- 35 En otra forma de realización de utilización de la invención, el ingrediente activo es deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para la prevención de los síntomas de la ataxia de Friedreich resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial en pacientes.
- 40 En otra forma de realización más de utilización de la invención, el ingrediente activo es deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para la estabilización de los síntomas de la ataxia de Friedreich resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial en pacientes.
- 45 En aún otra forma de realización de utilización de la invención, el ingrediente activo es deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para el tratamiento de la ataxia de Friedreich resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial en pacientes.
- 50 En otra forma de realización más de utilización de la invención, el ingrediente activo es deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma para reducir los síntomas de la ataxia de Friedreich resultantes del daño inducido por hierro mitocondrial en pacientes.
- 55 En otra forma de realización, la deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma pueden además comprender una forma de dosificación oral con otros excipientes.
- 60 En aún otra forma de realización de la invención, el uso puede comprender además una forma de dosificación oral de deferiprona o sales fisiológicamente aceptables de la misma con otros excipientes.
- 65 La deferiprona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para uso como se define en la reivindicación 1 comprende la administración diaria de, en el intervalo de 20 mg/kg. a 30 mg/kg., la administración diaria opcional de 20 mg/kg o 30 mg/kg.
- Preferiblemente la deferiprona se administra de una manera seleccionada entre el grupo de vía intravenosa, transdérmica, rectal, oral, bucal o auditiva.
- En aún otra forma de realización de la invención, el uso puede comprender además la deferiprona administrada de una manera seleccionada entre el grupo de vía intravenosa, transdérmica, rectal, oral, bucal o auditiva.
- 60 Preferiblemente la deferiprona se administra por vía oral.
- En una forma de realización de los métodos o usos de la invención, la forma de dosificación es una formulación de liberación modificada, incluyendo una liberación prolongada.
- 65 En otra forma de realización de los métodos o usos de la invención, la deferiprona se administra adicionalmente a otros regímenes.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

5 La Figura 1 es una visualización de IRM de acumulación de hierro en el núcleo dentado de pacientes con ataxia de Friedreich .

La Figura 2 representa un curso de tiempo de los valores medios de R2\* en los núcleos dentados izquierdo y derecho de pacientes con ataxia de Friedreich que reciben deferiprona.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

15 Dos factores críticos se encontraban pendientes y sin probar que impedían el uso de un quelante de hierro en general y la deferiprona en particular en el tratamiento de la ataxia de Friedreich. El primero era si a los pacientes sin sobrecarga de hierro generalizada se les podría administrar con seguridad dosis del fármaco que podría eliminar el hierro de diversos tejidos. El segundo fue cuan efectiva era la deferiprona para eliminar específicamente hierro mitocondrial, no sólo en una situación in vitro evaluando un sistema de células, sino también ¿in vivo? Para hacer frente a ambas preguntas, llevamos a cabo estudios en animales.

**Estudios de quelación de Hierro en monos sin sobrecarga de hierro**

20 Como parte de un estudio más amplio sobre la toxicidad potencial de los quelantes de hierro, se evaluó la toxicidad de la deferiprona en monos normales que recibían 150 mg/kg/día (75 mg/kg dos veces al día) durante 1 año.

**1.1.Objetivo**

25 Determinar la toxicidad de la deferiprona en monos cynomolgus no cargados de hierro siguiendo la administración oral (sonda) dos veces al día durante 52 semanas consecutivas y para evaluar la regresión de cualquier efecto tóxico durante un periodo libre de tratamiento de 4 semanas.

**1.2.Métodos.**

30 A grupos de 4 machos y 4 hembras de mono (de 2 a 3 años) se les administró por sonda nasogástrica (0,5% p/v vehículo carboximetilceluloso acuoso) 75 mg/kg de deferiprona dos veces al día (bid), de 6 a 8 horas entre dosis, durante al menos 364 días.

**1.3.Seguimiento.**

35 Los signos clínicos, pesos corporales e ingesta de alimentos se evaluaron a intervalos frecuentes. Exámenes oftalmológicos y cardiovasculares se llevaron a cabo en las semanas 17, 30, 43, 56 y 60. Parámetros de hematología, coagulación, química clínica y orina se midieron al inicio del estudio y en las semanas 8, 16, 30, 41, 56 y 60. Muestras de sangre fueron tomadas en el primer día de la dosificación y en las semanas 17 y 56 para la evaluación del perfil de concentración y de tiempo del suero de deferiprona. Se realizó una necropsia completa en cada animal, fueron pesados los órganos seleccionados y se realizó un examen histopatológico de anomalías y tejidos seleccionados.

**1.4.Resultados.**

45 Los signos clínicos en animales fueron incidentales a la administración de la deferiprona por vía IP. No hubo efectos relacionados con la deferiprona sobre el peso corporal, la ingesta de alimentos, la oftalmología, la conducción cardíaca, la presión arterial, la frecuencia cardíaca ni la hematología o composición de la orina.

50 La deferiprona era detectable (HPLC) desde 0,5 h. después de la dosificación y durante un máximo de 7 h. Picos de concentraciones medios variaron entre 25 y 30 mcg/ml durante todo el período de 52 semanas de tratamiento, representando concentraciones que eran cerca de tres veces las concentraciones máximas observadas en pacientes con talasemia tratados con una dosis estándar de 25 mg/kg tres veces al día. El suero de vida media osciló desde 0,35 hasta 2,39 h en individuos.

55 No se encontraron hallazgos macroscópicos relacionados con deferiprona. No se podían atribuir al tratamiento con deferiprona hallazgos microscópicos en monos sin carga de hierro.

**1.5.Conclusión.**

60 La deferiprona administrada por vía oral a monos cynomolgus sin carga de hierro a 75 mg/kg dos veces al día durante 52 semanas fue sin efectos adversos significativos.

65 La dosis diaria total utilizada en este estudio fue el doble de la dosis normalmente utilizada para tratar a pacientes

con sobrecarga de hierro con talasemia. Estos datos fueron inesperados y fundamentales para establecer el hecho de que la deferiprona podría administrarse de forma segura a los primates con ausencia de sobrecarga de hierro generalizada. Sin esta información, no podríamos haber recomendado que un quelante del hierro en general y específicamente la deferiprona, se probara en pacientes con ataxia Friedreich.

5

**Estudios *in vivo* de eliminación de hierro mitocondrial mediante quelación en ratas**

Como parte de un estudio mayor comparando los quelantes de hierro, realizamos el estudio histológico y la microscopía electrónica (ME) de los tejidos después de la carga de hierro (100 mg/kg de dosis de hierro por vía intraperitoneal dos veces por semana durante cuatro semanas) en ratas (200-250 g.) y tratamiento con deferiprona. Se estudiaron dos grupos de control de ratas, uno sin carga de hierro ("Ingenuo") y el otro con carga de hierro pero sin quelación del hierro.

10

La deferiprona fue administrada cinco veces a la semana (todos los días de lunes a viernes). Los animales recibieron 89 dosis en 127 días de 100 mg/kg al día por sonda oral.

15

El examen histológico cualitativo de los portaobjetos teñidos con H&E no mostró cambios degenerativos en el hígado y el corazón con carga de hierro, aunque había una gran acumulación de hierro en el hígado y una acumulación aleatoria de hierro en el corazón.

20

Se observó una gran acumulación de material electrodensito parecido a gránulo en secciones de hígado y corazón de ratas cargadas de hierro. La acumulación de material electrodensito era menos evidente en el corazón que en el hígado. Los cambios más prominentes de carga de hierro se produjeron en los macrófagos (o células de Kupffer) en los espacios porta del hígado. Los macrófagos en los espacios porta con frecuencia tenían grandes acumulaciones de hierro en la matriz de la mitocondria. La estructura de la membrana mitocondrial era irregular con pérdida de estructura interna que resultaba en la fusión y el agrandamiento de la mitocondria afectada. Grandes agregados amorfos de mitocondria degenerada con o sin vacuolización fueron vistos ocasionalmente en el citoplasma de monocitos/macrófagos parecidos a fagolisosomas gravemente afectados. Sin embargo, hubo poca evidencia de que los monocitos/macrófagos habían degenerado con la pérdida de la integridad citoplasmática y la disolución del citoplasma y los orgánulos.

25

30

La acumulación más obvia en el corazón, observada al azar, fue vista en la mitocondria de monocitos perivasculares (macrófagos). La severidad de la acumulación fue menor que la observada en los monocitos del hígado. Por lo tanto, quedaba claro que además de una sobrecarga de hierro generalizada, se produjo un exceso de hierro en la mitocondria, la última condición relevante para ataxia de Friedreich.

35

La administración de deferiprona disminuyó los niveles de hierro en el hígado, el corazón y la mayoría de los demás órganos como se ilustra en la siguiente tabla.

40

**Contenido de hierro en microgramos por gramo de tejido seco ± SD según determina ICP- MS**

45

50

	Corazon	Hígado	Riñón	Tiroides	Pulmón	Músculo esquelético
Naive	276±25	376±127	305±80	95±13	376±45	50±17
Control de Hierro	1,088±36	11,534±554	801±39	583±275	1,234±227	205±109
Deferiprona	586±143	7,780±1,637	642±104	425±228	1065±101	146±49

Los datos mostraron que la carga de hierro dio lugar a una acumulación de hierro en la mitocondria de esos animales y que la deferiprona tiene la capacidad de reducir la carga de hierro en los órganos clave.

55

Un componente integral de la interpretación significativa de este estudio en ratas, es la obra recientemente publicada de uno de nosotros (Cabantchik), perteneciente a la eliminación de hierro intracelular usando sondas de fluorescencia (Glickstein et al. Piscinas de hierro lábiles intracelulares como objetivos directos de quelantes de hierro: un estudio de la fluorescencia de la acción quelante en las células vivas. Blood. 2005; 106:3242-50). El estudio fue diseñado para evaluar la capacidad de los quelantes de hierro clínicamente importantes, tales como la deferiprona, la deferoxamina y el deferasirox para: (a) obtener acceso directo a las piscinas de hierro intracelular de las células clave en la acumulación de hierro (macrófagos, hepatocitos y células de cardiomiocitos UNES); (b) quelar el hierro lábíl presente en compartimentos/orgánulos celulares discretos y (c) prevenir la implicación de hierro lábíl en la generación de especies oxidantes reactivas.

60

65

El estudio reveló que la quelación por la deferoxamina es lenta, aunque mejorada en las células con actividades endocíticas relativamente altas (por ejemplo, hepatocitos), mientras que el deferasirox y la deferiprona se introducen fácilmente en la mayoría de las células y alcanzan de manera eficiente los principales sitios intracelulares de acumulación de hierro.

El estudio anterior sobre carga de hierro en animales, en combinación con estos datos de Glickstein et al, demuestran que la deferiprona puede eliminar el hierro, no sólo de los órganos principales, sino también de la mitocondria, lo que indica que la deferiprona y el deferasirox y por lo tanto otros quelantes con las propiedades adecuadas de permeabilidad de membrana y de fijación del hierro como los antes mencionados, deben ser capaces de prevenir el daño mediado por hierro en la mitocondria.

Estos estudios muestran que la deferiprona puede eliminar el hierro de la mitocondria de diversas células, *in vivo*, sin toxicidad celular o tisular generalizada y puesto que la mitocondria es la clave orgánulo intracelular implicada en la ataxia de Friedreich, sugieren que podría no ser tóxica si se utilizara para el tratamiento de la ataxia de Friedreich. Combinado con los datos de seguridad en monos tratados durante 1 año, estos estudios proporcionaron las piezas clave de información necesaria para superar los obstáculos relacionados con la realización de un estudio en el que un quelante de hierro en general y específicamente la deferiprona, se administraría a los pacientes con ataxia de Friedreich. Por lo tanto el siguiente estudio fue llevado a cabo como parte de la invención.

### **EFFECTO DE LA DEFERIPRONA EN ACUMULACIÓN DE HIERRO EN ATAXIA Y CEREBELAR EN ATAXIA DE FRIEDREICH: UN ESTUDIO PILOTO**

En esta fase de eficacia de la toxicidad del ensayo abierto I-II, mostramos que la deferiprona oral redujo concentraciones de hierro que se habían ido acumulando en los núcleos dentados del cerebelo de los pacientes jóvenes con ataxia de Friedreich y mejoró su condición neurológica.

#### **Pacientes y Diseño**

Fueron estudiados diez adolescentes (cuatro hombres, seis mujeres de entre 14 y 23 años) con un diagnóstico de ataxia de Friedreich, confirmados mediante la detección de una expansión de la repetición de trinucleótido en el primer intrón del gen de la frataxina. Los pacientes recibieron deferiprona (Ferriprox™, Apotex Inc., Toronto, Canadá) por vía oral, en dos dosis de 1 a 5 meses. Tres pacientes se incluyeron de modo secuencial para un período mínimo de dos meses en cada dosis. El reclutamiento de pacientes se hizo de modo escalonado cada dos semanas para permitir la monitorización de la respuesta. En la ausencia de toxicidad y con evidencia de eficacia en cualquiera de los primeros 3 pacientes, un segundo grupo de 3 pacientes se incluiría con la misma dosis para una duración total de 6 meses. Si había una ausencia tanto de eficacia como de toxicidad, al segundo grupo de tres pacientes se les administraría una dosis más alta. Si se desarrollaba toxicidad, la dosis actual sería suspendida y se reanudaría el experimento con el siguiente grupo de pacientes con una dosis menor. Los pacientes tomaron idebenona (10 mg/kg/día, en tres dosis) durante al menos dos años antes de ser incluidos y continuaron con el medicamento con la misma dosis durante la duración del experimento. Se realizaron exámenes de resonancia magnética seguidamente de ser incluidos y a los 1, 2, 4 y 6 meses. El protocolo fue promovido por la Asistencia Pública de Hospitales de París y aprobado por el comité de ética local e inscrito en la Autoridad de Salud Nacional (AFSSAPS) y en el Sistema de Registro de Protocolo Internacional ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Se obtuvo de los pacientes y padres un consentimiento informado escrito.

Se utilizó la Escala Cooperativa Internacional de Evaluación de Ataxia (ICARS) para evaluar los síntomas de la ataxia antes y después de 1 a 5 meses (Cano et al. Escala cooperativa internacional de evaluación de ataxia (ICARS): ¿Adecuada para los estudios de la ataxia de Friedreich? *Mov Disord* 2005; 20:1585-91). Esta escala tiene cuatro subescalas: postura y alteración de la marcha, funciones cinéticas, trastornos del habla y trastornos oculomotores. Puntuaciones a subescala se suman para dar una puntuación total que varía de 0 a 100. Las puntuaciones altas indicaron una peor ataxia. La prueba Purdue Pegboard, que evalúa la velocidad de rendimiento, los movimientos delicados y la destreza de manipulación, se incluyó en el curso del estudio. Esta prueba evalúa la capacidad del participante para insertar tantos clavos como sea posible en agujeros predeterminados, linealmente perforados en una tabla de madera, durante un espacio limitado de tiempo (20 segundos con las dos manos, por separado y juntas). Las pruebas fueron administradas por el mismo investigador. A los pacientes les fue monitorizada la neutropenia, la agranulocitosis, los dolores musculoesqueléticos y la deficiencia de zinc, teniendo recuentos semanales de sangre, mediciones de concentraciones de plasma de hierro, de ferritina sérica y de transferrina, así como evaluaciones de la función renal y hepática.

#### **Mediciones de IRM**

Se utilizó una secuencia de eco de gradiente múltiple para controlar las concentraciones de hierro en el cerebro (Waldvogel et al. Aumento de hierro en el núcleo dentado de los pacientes con ataxia de Friedrich. *Ann Neurol* 1999; 46:123-5), utilizando una unidad Signa de 1.5T (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EE.UU.) con una cabeza de bobina de arreglo en fase. Se localizaron estructuras gris oscuro utilizando una secuencia eco-planar ponderada T2\*

(TR 3000 ms, TE 60 ms, ocho medias, campo de visión: 24 cm, 256x224 matriz y grosor de corte: 5 mm, 24 cortes/1.1 min). Se situó un voxel englobando los núcleos izquierdo y derecho sobre la sección más grande de los núcleos dentados (dimensiones 6x3x2 cm<sup>3</sup>). La obtención de datos que permitía la monitorización del hierro se realizó mediante el uso de una secuencia de eco de gradiente múltiple de un solo corte (TR: 400 ms, ángulo de inclinación: 50° para maximizar la señal de la materia gris, tiempo de adquisición: 3 minutos).

La determinación de R2\* se llevó a cabo mediante el uso de los datos de la secuencia de eco de gradiente múltiple. En cada píxel, la señal Si de las diez imágenes obtenidas durante las eco TEi (- i = 1,10) se utilizaron para calcular el parámetro de R2\* mediante el ajuste de la caída de la señal de acuerdo con la ecuación  $S_i = S_0 \cdot \exp(-R2^* \cdot TE_i)$ . Una imagen paramétrica de los valores locales de R2\* se calculó con la misma resolución espacial que las imágenes nativas. El valor medio de R2\* se calculó en varias regiones de interés, todo determinado por el mismo radiólogo experimental. Para núcleos dentados, se colocaron regiones elípticas de 24mm<sup>2</sup> en el centro de cada núcleo dentado visualizado como un área de baja señal (Figura 1). Se seleccionó la posición de la región de interés con el fin de minimizar la varianza de R2\*. Se dibujaron regiones circulares de 24mm<sup>2</sup> en la materia blanca de los hemisferios cerebelosos posteriores a los núcleos dentados, una región donde supuestamente la concentración de hierro debe ser baja y en núcleo palidal y del tálamo.

### Análisis estadísticos

En el estado basal, los valores de R2\* entre las diferentes estructuras se compararon mediante un modelo de ecuación de estimación generalizada (GEE), teniendo en cuenta los niveles individuales, tanto de la estructura cerebral como del lado, como covariables categóricas. Para cada estructura cerebral se analizaron mediciones repetidas de IRM en el tiempo utilizando un modelo GEE con la hora de medición como factor, mientras se mantenía una estructura de correlación entre los valores del mismo individuo. Las contribuciones individuales fueron ponderadas usando la inversa de la varianza de R2\* en la región de interés correspondiente. Todos cálculos se llevaron a cabo utilizando el procedimiento GEE de la biblioteca geepack, paquete estadístico R (<http://www.R-project.org>). ¡Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo! Las pruebas se ajustaron para comparaciones múltiples de acuerdo con la regla de Bonferroni.

### Resultados

Basado en estudios farmacocinéticos en sujetos con talasemia, el primer paciente (P1) fue incluido con una dosis inicial de deferiprona de 80 mg/kg/día. La justificación del uso de esta dosis fue que se esperaba que las concentraciones en el SNC fueran sustancialmente menores que las concentraciones de suero y que concentraciones dentro de la mitocondria deberían ser incluso más bajas aún. Por lo tanto, dosis superiores pueden ser necesarias para tener el efecto quelante de hierro requerido en la mitocondria. Sin embargo, esta dosis, comparable a la utilizada en pacientes con carga de hierro pesado, como talasemia, condujo a una serie de acontecimientos adversos a partir del día ocho, que finalmente llevaron a la terminación de la administración del fármaco en el primer paciente (P1) el día 17. Además, la administración de deferiprona a un segundo paciente (P2) que había sido tratado sólo 2 días con la misma dosis, fue detenida. Estos eventos adversos, que incluían: fatiga, dolor de cabeza, náuseas, mareos seguidos de flacidez, falta de control de la cabeza, movimientos anormales de los ojos y fluctuación de la conciencia, poco a poco derivó en la terminación del tratamiento. Estos hechos nunca han sido declarados por pacientes con sobrecarga de hierro generalizada, tales como aquellos con talasemia dependiente de transfusión que reciben deferiprona; lo cual sugiere que puede haber un nivel de umbral más bajo para la toxicidad de la droga en la ataxia de Friedreich donde no haya presente una sobrecarga de hierro general. Estos resultados parecían apoyar el pensamiento actual de que los quelantes de hierro no serían beneficiosos en la ataxia de Friedreich debido a la incapacidad para separar la mitocondria de la quelación citosólica de hierro y porque el hierro es un elemento crítico de muchos procesos bioquímicos necesarios en el metabolismo intermediario (Richardson. Ataxia de Friedreich: ¿quelantes de hierro dirigidos a la mitocondria como una estrategia terapéutica? Expert Opin Investig Drugs. 2003 Feb; 12:235-45).

Se llevó a cabo una reevaluación tanto de los datos generados anteriormente como de la cinética de disposición de la deferiprona y se tomó la decisión de reanudar el ensayo con un cuarto de la dosis inicial (20 mg/kg/día) en pacientes nuevos.

En unas semanas se informó por parte de los padres y familiares no informados de una inesperada mejoría neurológica en todos los pacientes tratados. Estreñimiento, incontinencia y algunos signos subjetivos de la neuropatía periférica desaparecieron entre 1 a 2 meses, todo ello sin signos de toxicidad más que efectos adversos leves como náuseas. Las extremidades que estaban frías, moteadas e hipersensibles, se volvieron a calentar recuperando la sensibilidad de los pies y de la superficie del suelo de nuevo. Se notó que los movimientos delicados y la destreza en la manipulación (por ejemplo la escritura, escritura en teclado, arreglo del cabello, el maquillaje de ojos, etc.) y la fluidez del habla mejoraron en varios pacientes (Tabla - Anexo 1). Mejoró también la fuerza general, la calidad de la postura al sentarse, al estar de pie y la facilidad en los traslados (de la cama a la silla de ruedas o aseos). El paciente más joven (14 años) y el tratado durante más tiempo (P1- P3, 4-5 meses) fueron también los que más se beneficiaron del ensayo en cuanto a los movimientos delicados, el equilibrio, la estabilidad y la autonomía, lo que sugiere que la eficacia podría ser mayor en los pacientes más jóvenes. Es poco probable que estas

observaciones se debieran a un efecto placebo, puesto que fueron declarados en varias ocasiones y de forma convergente por varios padres no informados (Tabla - Anexo 1). Estas características también produjeron cambios leves en las calificaciones del ICARS durante el corto período del ensayo.

5 Sobre la base de la falta aparente de toxicidad en una dosis baja y la evidencia de una posible eficacia clínica, fueron incluidos dos pacientes adicionales con una dosis de un 50% más alto de deferiprona (30 mg/kg/día) y la prueba Purdue Pegboard se incluyó con el fin de evaluar el impacto de la droga en la habilidad de manipulación. Los resultados con este grupo confirmaron las observaciones anteriores en cuanto a la tolerancia y la eficacia relativa de la deferiprona y mostró una mejora del ritmo del rendimiento y la destreza (el número de clavos insertados solo con las dos manos + juntas, antes y de 1 a 2 meses después del inicio de la prueba respectivamente (Tabla - Anexo 1).

10 Una IRM de la señal cerebral inducida por hierro mostró que los valores de  $R2^*$  entre núcleos dentados eran mayores en adolescentes con ataxia de Friedreich que en adolescentes no afectados ( $R2^* = 17,4 \pm 1,6 \text{ s}^{-1}$  y  $13,7 \pm 1,0,6 \text{ s}^{-1}$  en pacientes y controles respectivamente,  $p < 0,001$ ). No se observó correlación entre la edad o el lado del cerebro y no se observaron variaciones significativas de  $R2^*$  en núcleos palidales (no mostrado).

15 Esta observación apoya la opinión de que la acumulación de hierro cerebral es un evento temprano en la ataxia de Friedreich, lo que contradice los resultados presentados inicialmente en animales knockout con ataxia de Friedreich.

20 La administración de deferiprona disminuyó significativamente la velocidad de relajación de  $R2^*$ , después de un mes ( $16,6 \pm 1,3 \text{ s}^{-1}$ ), dos meses ( $15,9 \pm 0,6 \text{ s}^{-1}$ ) y cuatro meses de la administración del fármaco (Figura- 2). Por otra parte, no se observó ninguna diferencia a corto plazo entre las dos dosis de deferiprona testada (20 y 30 mg/kg/día, Figura - 2). No se observaron cambios significativos de  $R2^*$  en núcleos palidales, tálamos y regiones de materia blanca del cerebelo. Por último, la administración del quelante de hierro tuvo un impacto insignificante en los niveles de anemia hiposiderémica y de hipoferritinemia, que se mantuvo esencialmente sin cambios independientemente de la dosis de deferiprona (Tabla - Anexo 1).

25 El primer tratamiento farmacológico para algunos síntomas de la ataxia de Friedreich, aunque todavía no está aprobado por ningún organismo regulador, es un análogo de quinona (idebenona, Takeda) y actúa como un potente depurador de radicales libres, protegiendo el músculo cardíaco de una lesión inducida por hierro (Rustin et al. Efecto de la idebenona en la cardiomiopatía en la ataxia de Friedreich: un estudio preliminar. Lancet 1999; 35:477-9). La administración de idebenona a largo plazo mejora la cardiomiopatía, pero no ha logrado mejorar o incluso estabilizar el curso de los síntomas neurológicos. El aumento de la supervivencia en la ausencia de mejora significativa en la secuela debilitante de la enfermedad en el SNC puede no ser un verdadero beneficio para el paciente o sus cuidadores. Se necesita un tratamiento para mejorar los síntomas tanto cardiovasculares como del SNC y la suma de los datos facilitados anteriormente, junto con las conclusiones relevantes de otros, demuestran que los quelantes de hierro absorbibles por vía oral de alta permeabilidad, en particular la deferiprona, son propensos a tener un efecto poderoso en la mejora de los síntomas de la ataxia de Friedreich.

30 Con referencia a la Figura 1 allí se muestra una visualización de IRM de acumulación de hierro en el núcleo dentado de pacientes con ataxia de Friedreich. Se muestra una imagen paramétrica de valores de  $R2^*$  en la fosa posterior, derivados de una secuencia de eco gradiente múltiple hecha en Tesla 1,5. Los núcleos dentados con valores altos de  $R2^*$  (medidos en la región elíptica, aquí  $17 \text{ s}^{-1}$ ) aparecen como más oscuros que el cerebelo que los rodea. Los valores de  $R2^*$  en la región de control adyacente de interés  $13 \text{ s}^{-1}$ , indican una buena homogeneidad regional del campo magnético.

35 Con referencia a la Figura 2 se representa un curso de Tiempo de valores medios de  $R2^*$  en el núcleo dentado izquierdo y derecho de pacientes con ataxia de Friedreich que reciben deferiprona. Los valores de  $R2^*$  en el núcleo dentado reflejan contenido de hierro antes y después de 1 a 5 meses de la administración oral de deferiprona (20-30mg/kg/día).

40 **Tabla 1:** De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la tabla de abajo muestra la edad y el sexo de los pacientes, la edad de inicio de la enfermedad, la duración de la ataxia, el tamaño de la expansión GAA en el gen de la frataxina, las dosis y la duración de la administración de deferiprona (DFP), la calificación ICARS y los parámetros biológicos de antes y después del ensayo (negrita). Se facilitan también las observaciones de los padres.

55

	DFP (mg/kg) Sexo	Edad (años)	Inicio enfermedad (años)	Duración ataxia (años)	Tamaño GAA (kb)	Alteración de postura y marcha				
						caminar	velocidad de marcha	separación de piernas	de pie ojos abiertos	7 artículos (/34)
5	CS 80 17 d F	19	7	12	2.5/3.6					
10	DL 80 2 d M	18	5	13	2.7/3					
	KH 20 5 mth M	14	7	7	2/2.8					
15	MT 20 5 mth F	17	9	8	2.5/2.6	7 7	3 3	3 2	4 4	28 27
	NG 20 4 mth F	20	14	6	0.75/0.75	3 2	1 1	3 3	2 1	12 9
20	YL 20 3 mth M	13	5	8	2.4/3.9	7 7	4 4	4 4	6 6	33 32
	KS 20 2 mth M	18	10	8	2.2/3.7	3 3	1 1	2 2	3 1	16 13
25	MV 20 2 mth F	23	12	11	0.45/0.93	7 7	2 2	3 3	5 4	17 16
	MC 30 1 mth F	18	11	7	1.6/3.6	2 2	2 2	1 0	2 1	11 8
30	SB 30 1 mth F	15	12	3	G130V/?????	7 7	1 1	2 2	3 2	20 17
35										
40	CS									Evento indeseable el día 17: fatiga, dolor de cabeza, náuseas, mareos, flacidez, movimiento ocular anormal, fluctuación en la consciencia
	DL									suspensión prematura en el día 2
45	KH									14, 13 14, 9 106, 13
	MT									mejora en la marcha, en escritura, en movimientos delicados, puede mover dedos de los pies, siente los pies, siente calor en los pies
50	NG									13, 11 7, 4 8, 4
	NG									fin de la incontinencia, mejora en la marcha y el equilibrio, siente calor en los pies
55	YL									14, 12 27, 6 15, 6
	YL									fin de la fatiga, mejora en los movimientos delicados
60	KS									13, 12 21, 14 16, 8
	KS									mejora en la marcha, en escritura, en movimientos delicados, puede mover dedos de los pies, siente los pies, siente calor en los pies
65	MV									16, 15 16, 16 19, 15
	MV									fin del estreñimiento, de incontinencia y de inclinación, mejora del equilibrio y la marcha
	MC									12, 10 16, 13 5, 4
	MC									mejora de la marcha y de la posición derecha, fin del estreñimiento
	SB									13, 13 18, 22 117, 114



5 Si bien los resultados de la IRM apoyan la opinión de que la deferiprona ha afectado los niveles intracelulares de hierro en el cerebro que se conoce que están alterados en la ataxia de Friedreich, el hallazgo clínico de los cambios en la función corporal es el soporte principal de la presente invención, mostrando un beneficio verdadero en el bienestar de éstos pacientes.

10 En el momento de la realización de estos estudios, la enseñanza en el campo indicó que los quelantes de hierro actualmente disponibles, como la deferiprona, no serían beneficiosos, tal y como afirma Richardson "De hecho, regímenes de quelación estándar probablemente no funcionarán en AF, ya que estos pacientes no presentan graves cargas de hierro" (Richardson. Ataxia de Friedreich: ¿quelantes de hierro que se dirigen a la mitocondria como estrategia terapéutica? Expert Opin Investig Drugs. 2003;12:235-45) Esto es notable porque 2 años antes Richardson y otros estaban convencidos de que la quelación del hierro podría funcionar y propusieron una razón de por qué la deferiprona posiblemente podría ser beneficiosa (Richardson et al. Desarrollo de quelantes de hierro potenciales para el tratamiento de la ataxia de Friedreich: ligandos que movilizan el hierro mitocondrial. Biochimica et Biophysica Acta 2001; 1536; 133-140). Para el año 2004, ya había descartado completamente la deferiprona y ni siquiera la menciona en una revisión de quelantes potenciales en la ataxia de Friedreich (Richardson DR. Quelantes novedosos para enfermedades del sistema nervioso central que implican alteraciones en el metabolismo de hierro y otros iones metálicos. Ann N Y Acad Sci. 2004; 1012:326-41).

20 A la luz de los resultados obtenidos con respecto a la deferiprona en el tratamiento de la Ataxia de Friedreich y su capacidad de entrar en las células y eliminar el hierro de la mitocondria, queda claro que el otro quelante arriba mencionado, deferasirox, el cual es capaz de atravesar membranas y también puede reducir carga de hierro intramitocondrial (Glickstein et al. Piscinas de hierro lábiles intracelulares como objetivos directos de los quelantes de hierro: un estudio de la fluorescencia de la acción quelante en las células vivas. Blood 2005; 106:3242-50), debería lograr resultados similares.

30 Dado que los factores clave en este descubrimiento tienen que ver con a la acumulación de hierro en compartimentos subcelulares del cerebro, incluyendo la mitocondria y la capacidad de quelantes de hierro de vía oral penetrantes en la célula, como la deferiprona y el deferasirox, para eliminar el hierro de estos compartimentos, es razonable concluir que otras condiciones donde el mal manejo de hierro intracelular sea un factor clave en el desarrollo de la patología, también se beneficiaría del tratamiento con deferiprona o deferasirox. Sobre la base de la evaluación de la IRM de aumento del hierro en varias células en el cerebro, en la ausencia de sobrecarga de hierro generalizada, este descubrimiento se puede extender a la utilización de deferiprona o deferasirox en las siguientes condiciones: Ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, hemocromatosis, Hallervorden - Spatz, síndrome de Down y en el ojo de las personas con degeneración macular (Haacke et al. Escaneo de reservas de hierro en el cerebro mediante imagen de resonancia magnética. Magn Reson Imaging. 2005; 23:1-25).

40 Como se pueden realizar muchos cambios en la invención sin apartarse del ámbito de la invención, se pretende que todo el material contenido en el presente documento sea interpretado como ilustrativo de la invención y no en un sentido limitativo.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. La deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de ataxia de Friedreich resultante del daño mitocondrial inducido por hierro en ausencia de sobrecarga de hierro generalizada en un paciente mediante la administración diaria en el intervalo de 20 mg/kg a 30 mg/kg.
2. La deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso mediante la administración diaria de 20 mg/kg.
- 10 3. La deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso mediante la administración diaria de 30 mg/kg.
- 15 4. La deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la administración por vía intravenosa, transdérmica, rectal, oral, bucal o auditiva.
5. La deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, de acuerdo con la reivindicación 4 para la administración por vía oral.
- 20 6. La deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 en las que la formulación comprende una formulación de liberación modificada, incluyendo la liberación sostenida.
7. La deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 para la administración adicional a otros regímenes.
- 25 8. La deferiprona, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, de acuerdo con la reivindicación 5 en una forma de dosificación por vía oral con otros excipientes.

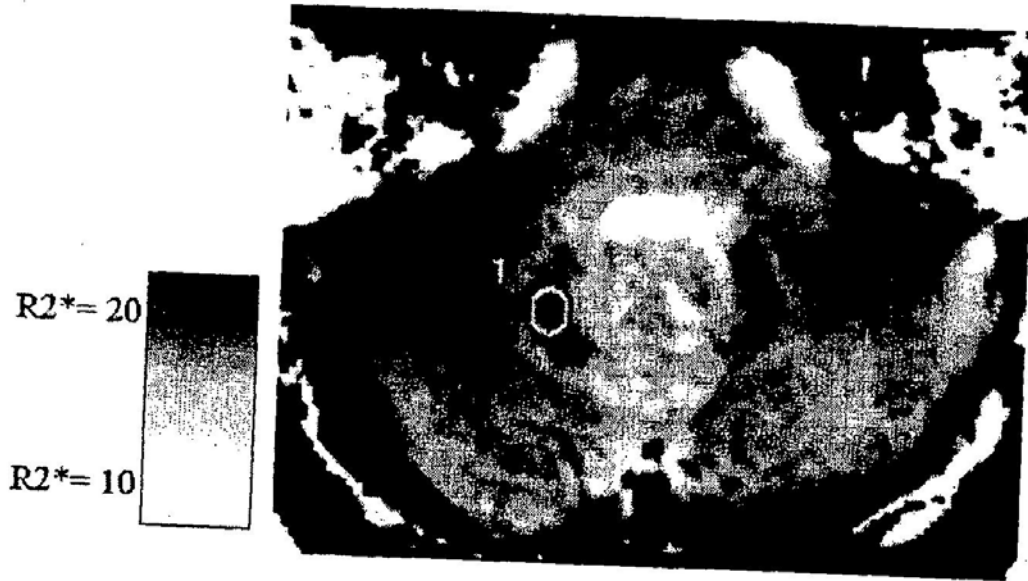


Figura 1

Variación de R2\* en núcleo dentado durante el tratamiento

