

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 398**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2004 PCT/FR2004/001351**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2004 WO04105744**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2004 E 04767222 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 1635804**

54 Título: **Utilización de hierro para el tratamiento del trastorno del déficit de atención/hiperactividad en niños**

30 Prioridad:

30.05.2003 FR 0306581

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2017

73 Titular/es:

**NLS-1 PHARMA AG (100.0%)
Breitenweg 10
6370 Stans, CH**

72 Inventor/es:

KONOFAL, ERIC

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 608 398 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

Utilización de hierro para el tratamiento del trastorno del déficit de atención/hiperactividad en niños.

5 La presente invención se refiere al campo de la salud humana y más particularmente al tratamiento del trastorno de "déficit de atención/hiperactividad". Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización de hierro o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sólo o en asociación con uno o varios compuestos psicoestimulantes, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del TDAH.

10 El trastorno de "déficit de atención/hiperactividad" del niño (TDAH) es un trastorno comportamental que constituye el primer motivo de consulta en psicología del niño y del adolescente. Este síndrome, muy extendido, afecta del 6 al 10% de los niños de edad escolar.

15 En el plano clínico, este trastorno asocia una distracción, una impulsividad y una hiperactividad motriz inadecuada para el entorno del niño. Mal organizados y aturridos, estos niños terminan a veces por no seguir la clase. La agitación motriz excesiva, incompatible con las relaciones sociales y que pueden a veces incluso conducir a una desescolarización prematura, es probablemente el síntoma que llevará a los padres a consultar a un especialista.

20 La fisiopatología de este trastorno sigue siendo todavía hoy en día debatida a pesar de que, para un buen número de autores, parece válida la hipótesis de una implicación de los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos [Spencer *et al.*, Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2000; 9(1):77-97]. Esta disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica parece estar implicada en los síntomas de hiperactividad motriz excesiva, característica del TDAH del niño. Así, la mejora de la hiperactividad motriz por los psicoestimulantes dopaminérgicos es frecuentemente muy significativa pero, sin embargo, insuficiente.

25 Los insomnios, las dificultades para dormir, los despertares durante la noche, eventualmente debidos a una agitación motriz nocturna excesiva, así como los trastornos de la atención, tales como la inatención, la impaciencia y la impulsividad, parecen escapar a cualquier forma de tratamiento [Chervin *et al.*, Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. Sleep 2002 15;25(2):213-8; Gruber *et al.*, instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000;39(4):495-501].

30 Existe por lo tanto una necesidad real de desarrollar nuevos tratamientos del TDAH que permiten obtener unos resultados superiores a los obtenidos con los tratamientos actuales a base de psicoestimulantes y, en particular, poder tratar los síntomas que escapan a los tratamientos actuales. Es el objetivo de la presente invención.

35 De manera muy fortuita, el inventor ha observado ahora una ferritinemia anormalmente baja en los niños que padecen TDAH. El inventor ha demostrado además una correlación entre la gravedad de los síntomas y la ferritinemia. La presente invención se propone por lo tanto proporcionar un tratamiento preventivo y curativo de TDAH mediante la corrección de la hipoferritinemia observada en estos pacientes.

40 En el pasado, se han llevado a cabo diferentes estudios que han llevado a estudiar la implicación del hierro en el TDAH. El origen de estos estudios es la constatación de que unos niños que padecen TDAH tienen una concentración baja en algunos oligoelementos, entre ellos el hierro (para revisión véase: Brue y Oakland, 2002 Alternatives Thérapies 8: 68-73). Así, en 1994, Kozielc *et al.* (Psychiatr.pol. 28: 345-353) han buscado un déficit en oligoelementos (magnesio, zinc, cobre, calcio, hierro) en el TDAH. Los autores no han establecido la relación entre el hierro y el TDAH, y a la inversa, la magnesemia encontrada en los niños estudiados sugiere a los autores evocar el interés de una suplementación en magnesio en el TDAH. La existencia de una motricidad nocturna excesiva ha llevado a Sever *et al.* (1997, Neuropsychobiology 35: 178-180) a estudiar la implicación del hierro en el TDAH de niños no anémicos. Este estudio, que sigue siendo el único estudio que se ha interesado en mostrar el interés de tratar empíricamente a unos niños que presentan TDAH, no evoca en sus resultados, ni en sus perspectivas, el papel de la ferritina en la fisiopatología del trastorno. Los resultados obtenidos no muestran la relación entre la gravedad de los síntomas y la carencia marcial. Los autores han concluido, de todos modos, que el déficit en hierro no desempeña una función en la fisiopatología del TDAH y que no se recomienda un tratamiento oral de hierro de los niños afectados por el TDAH. Davis *et al.* (European Neurology 2000, 43, 70-75) describe un estudio clínico aleatorio, doble ciego, destinado a evaluar el efecto de una suplementación en hierro (325 mg/día de sulfato de hierro) en pacientes no anémicos que presentan el síndrome de las piernas sin reposo, de los cuales algunos toman un tratamiento a base de levoDOPA. Sin embargo, no está indicado si estos pacientes presentan una carencia marcial. Los autores concluyen con la ausencia de efecto de tal suplementación en hierro sobre el síndrome de las

45

50

55

60

65 Burattini *et al.* (Minerva Pediatrica, 1990, 42, 9, 343-347) describe un estudio realizado en niños de 6 meses a 15 años que padecen una carencia en hierro y/o anemia sideropénica tratadas por ferritina durante 4 meses a razón de 4 a 5 mg/kg/día. Este tratamiento ha permitido mejorar los parámetros sanguíneos: hemoglobina, ferritina, y los síntomas asociados a la anemia: palidez, anorexia, debilitamiento, somnolencia, hiperactividad, sueño perturbado y sudoración excesiva. Burattini *et al.* no describen la utilización de hierro para la preparación de un medicamento

destinado al tratamiento del TDAH, Trastorno de déficit de Atención y de la Hiperactividad, que es un síndrome idiopático como tal descrito en DSM IV no relacionado con la anemia.

Los documentos O'Keefe *et al.* (Age and Ageing, 1994, 23, 3, 200-203), Sun *et al.* (Sleep (Rochester) 1998, 21, 4, 371-377) y Walther (Expert Opinion on Investigational Drugs, 2002, 11, 4, 501-514) divulgan los resultados de estudios clínicos llevados a cabo en sujetos que presentan el síndrome de las piernas sin reposo. Los pacientes han recibido todos una suplementación en hierro, pero las conclusiones de los artículos en cuanto a los efectos de tal tratamiento sobre los síntomas divergen. Además, ninguno de estos artículos divulga un tratamiento combinado hierro/psicoestimulante. El documento Schauss *et al.* (Nutrition and Health 1984, 3, 1-2, 9-37) es una revista dedicada a la influencia de la alimentación y de los nutrimentos sobre diversos aspectos comportamentales. Sin embargo, este artículo asocia una carencia en hierro únicamente a comportamientos violentos. Finalmente, el artículo de Ward (Journal of Nutritional and Environmental Medicine, 1997, 7, 4, 333-342) se refiere a la influencia de la ingestión de colorantes alimenticios en los síntomas del TDAH en los niños y menciona una eventual correlación entre el porcentaje sanguíneo de hierro y de zinc y la hiperactividad. Sin embargo, este artículo se concentra sobretodo en los colorantes alimenticios, y parece concluir con la influencia preponderante del zinc. En ningún caso este artículo sugiere una terapia que se refiere al TDAH. Finalmente, estos resultados inconsistentes, y a veces contradictorios, obtenidos por los investigadores y los médicos les llevaron a favorecer otros enfoques terapéuticos del TDAH en curso actualmente, a base en particular de psico-estimulantes dopaminérgicos.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de hierro, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o curativo del trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) mediante una posología marcial correspondiente a una toma diaria de sulfato ferroso comprendida entre 100 mg y 26 mg por día, de preferencia aproximadamente 500 mg, en una o varias tomas en un paciente que necesita tal tratamiento. La ferritina es una proteína de almacenamiento del hierro (Connor *et al.*, Pediatric Neurology 25: p123-124).

En el ámbito de la presente invención, el diagnóstico de Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) está fundamentado según las características clínicas definidas por la clasificación internacional, el Manual de Diagnóstico y Estadística de los trastornos mentales, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4ª ed., 1994).

Los criterios de DSM-IV incluyen tres dimensiones (desatención, impulsividad e hiperactividad), una eficiencia intelectual normal (QI > 80), pero no incluyen ninguna patología orgánica, ni neurológica.

En el caso de la presente invención, el paciente es por lo tanto un niño con un QI>80, de edad comprendida entre 5 y 12 años, y que presenta una carencia matricial aislada pero no anémica, es decir que presenta un porcentaje de hemoglobina normal. Mediante la expresión "carencia matricial" se entiende una hipoferritinemia sin modificación significativa de la concentración sérica en receptores soluble de la transferina.

En el sentido de la presente invención, se entiende por "hierro" el hierro en forma de un átomo de hierro, de sal de hierro, o de hierro orgánico, o de cualquier formulación que contenga hierro que sea farmacéuticamente aceptable. A título de lista no exhaustiva, la sal de hierro farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre las sales ferrosas y las sales férricas, preferentemente entre el amonio citrato férrico, el pirofosfato férrico, el ferrocianato, el ascorbato ferroso, el aspartato ferroso, el cloruro ferroso, el sulfato ferroso, el tartrato ferroso, el fumarato ferroso, el gluconato ferroso, el gluceptato ferroso, el sulfato de glicina ferroso, el lactato ferroso, el oxalato ferroso, el succinato ferroso. Según un modo preferido de la invención, la sal de hierro es el sulfato ferroso, y preferentemente el sulfato ferroso gastro-prottegido tal como la especialidad "Tardyferon" de los Laboratorios Pierre Fabre Médicament. Alternativamente, el hierro farmacéuticamente aceptable está en forma de hierro dextrán, de hierro sacarosa, de hierro poli-maltona, de hierro sorbitol. Cuando el hierro está en forma de hierro orgánico farmacéuticamente aceptable, se trata preferentemente de biglicinato de hierro, de glicinato de hierro o de hierro proteína succinilato.

La naturaleza de la sal administrada al paciente depende de la vía de administración elegida que podrá ser indistintamente la vía oral, anal, parenteral, intravenosa, intramuscular. Preferentemente, se trata de la vía oral.

Por "síntoma de TDAH" se entiende designar en particular los trastornos de la atención tales como la inatención, la impulsividad, la impaciencia, los trastornos oposicionales, pero también la hiperactividad motriz diurna o nocturna, y los insomnios. Por insomnio se entiende designar:

- a) insomnio por adormecimiento, que se caracteriza por unas dificultades para dormirse;
- b) insomnio de mantenimiento, que se caracteriza por una hiperactividad motriz nocturna y despertares durante la noche, y
- c) insomnio psicopatológico, generalmente crónico y generalmente relacionado a una ansiedad, al estrés y a episodios depresivos.

Según un modo preferido de realización, la utilización del hierro o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención se realiza en asociación con por lo menos un compuesto seleccionado de entre los psicoestimulantes, como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

5 Por compuestos psicoestimulantes, se entienden designar los inhibidores de la recaptura de la dopamina y/o de la noradrenalina. Entre éstos, conviene citar a título no exhaustivo la L-Dopa, la Dopamina, los agonistas de la L-dopa, los agonistas de la dopamina. Más particularmente, los compuestos psicoestimulantes se seleccionan de entre el metilfenidato (especialidad Ritaline[®]), el modafinilo, la atomoxetina, y las anfetaminas, tales como la d-anfetamina, la dextrina, la dexanfetamina.

10 La presente invención se refiere también a la utilización del hierro, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un compuesto seleccionado de entre los psicoestimulantes, en particular los inhibidores de la recaptura de la dopamina y/o de la noradrenalina, como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o escalonada en el tiempo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o curativo del TDAH. La composición farmacéutica que comprende esta asociación y unos excipientes farmacéuticamente aceptables para una utilización en un método de tratamiento preventivo y/o curativo del TDAH también pertenece a la invención.

20 En el ámbito de la presente invención, la posología marcial corresponde a una toma diaria de sulfato ferroso comprendida entre 100 mg y 2 g por día, y más particular de por lo menos 150 mg, de por lo menos 200 mg, de por lo menos 250 mg, de por lo menos 300 mg, de por lo menos 350 mg, de por lo menos 400 mg, de por lo menos 450 mg, de por lo menos 500 mg, de por lo menos 550 mg, de por lo menos 600 mg, de por lo menos 700 mg, de por lo menos 800 mg, de por lo menos 900 mg, de por lo menos 1 g por día, preferentemente comprendida entre 400 mg y 750 mg por día, preferentemente de aproximadamente 500 mg, en una o varias tomas diarias.

El paciente según la invención se selecciona de entre un recién nacido, un niño, un adolescente, un adulto. Según un modo preferido de realización, se trata de un niño de aproximadamente de 5 a 12 años de edad, y/o un adolescente. El paciente según la invención padece una carencia marcial pero no es anémico, es decir que no presenta una bajada del porcentaje de hemoglobina. Por la expresión "carencia marcial" se entiende una hipoferritinemia sin modificación significativa de la concentración sérica en los receptores solubles de la transferrina. La carencia en ferritina se puede medir en el suero, pero también en cualquier otro líquido biológico tales como el líquido céfalo-raquídeo.

35 Una carencia en ferritina corresponde a una concentración sérica en ferritina del paciente adulto inferior a aproximadamente 50 µg/litro. Esta hipoferritinemia puede alcanzar unas concentraciones en ferritina inferiores a aproximadamente 40 µg/l, incluso inferiores a aproximadamente 35 µg/l, inferiores a aproximadamente 30 µg/l, inferiores a aproximadamente 20 µg/l, inferiores a aproximadamente 15 µg/l, incluso inferiores a aproximadamente 10 µg/l. Las técnicas de análisis de la ferritina sérica son bien conocidas por el experto en la técnica. Se puede citar el método inmunoenzimático (kit IMX ferritine, Abott Laboratories).

45 El paciente según la invención presenta además una concentración sérica normal de receptores solubles a la transferrina. La transferrina está implicada en la adquisición de hierro por las células del organismo; esta adquisición está controlada por el número de receptores a la transferrina existente a la superficie celular. La concentración de estos receptores se puede evaluar mediante técnicas conocidas por el experto en la técnica tales como la nefelometría (Ruivard *et al.*, 2000 Rev. Méd. Interne 21: 837-843). Un intervalo de concentración normal de los receptores solubles a la transferrina es de 2,0-4,50 mg/l para los hombres y de 1,80-4,70 mg/l para las mujeres (véase el Kit RstF Ref.2148315 de Roche).

50 La función del hierro a nivel del sistema nervioso central se evoca frecuentemente en neurofisiopatología fundamental como clínico. Una astenia funcional, intelectual, un síndrome de fatiga crónica, o a la inversa, una inestabilidad psicomotriz y una irritabilidad, pueden ser la consecuencia de una carencia marcial (Lozoff, 1989 Adv Pediatr 1989; 6: 331-59). La función del hierro en la fisiopatología de enfermedades neurológicas, y en particular en la Enfermedad de Parkinson Idiopática se conoce desde hace más de treinta años. La evidencia de un aumento marcial, en particular en algunas estructuras cerebrales (por ejemplo núcleo dentado) en patologías neurodegenerativas raras (por ejemplo ataxia de Friedreich) es también conocida. Más recientemente, se ha documentado el papel de los receptores de la transferrina en ciertos procesos neurofisiopatológicos (Marder K, *et al.* 1998 Neurology 50, 4:1138-40). Un aumento en número de los receptores de la transferrina de las células del endotelio de las capilares cerebrales podría ser responsable de la acumulación citoplásmica del hierro en las células de las neuronas de ganglios de la base (globus pallidus, sustancia nigra, núcleo rojo, y núcleo dentado). Una disfunción de los receptores de la transferrina por hiperplasia (aumento del número de los receptores) a nivel central explicaría la acumulación del hierro en ciertas estructuras implicadas en los fenómenos de neurodegeneración. Por el contrario, una disminución de estos receptores contribuiría a proteger los núcleos centrales del fenómeno. En la hipótesis de una disminución de la ferritina plasmática en la fisiopatología del TDAH, un aumento fisiológico de los receptores de la transferrina debería producirse, como se produce normalmente en caso de anemia, a fin de no poner las estructuras cerebrales en carencia marcial. Por el contrario, una ausencia de respuesta (ausencia de

aumento del número de receptores de la transferrina) llevaría a una disminución marcial cerebral y sería compatible con una disfunción dopaminérgica por descenso de su síntesis y/o de la estimulación de los receptores dopaminérgicos.

5 Finalmente, la invención tiene como objetivo proteger una fuente de hierro en asociación con por lo menos un psicoestimulante, preferentemente la Ritaline[®], como medicamento o como principios activos de una composición farmacéutica que comprende unos excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento preventivo y/o curativo del TDAH, mediante una posología marcial que corresponde a una toma diaria de sulfato ferroso comprendida entre 100 mg y 2g por día, preferentemente de aproximadamente 500 mg, en una o varias tomas.

10 Otras características, objetivos y ventajas de la invención aparecerán de los ejemplos siguientes. La invención no ese encuentra limitada a los ejemplos particulares mencionados a simple título ilustrativo y que deben ser leídos en relación con la figura siguiente:

15 Figura 1:

Los valores de ferritina (normal = 34 µg/l) están inversamente correlacionados ($p < 0,01$) con la gravedad de los síntomas del TDAH expresados por Conners Parents (normal < 50).

20 **Ejemplos**

1. Método

25 Cuarenta y tres niños, 36 chicos y 7 chicas, de una edad media de $9,2 \pm 2,2$ años, han participado en este estudio prospectivo. Sus características clínicas correspondían a los criterios de TDAH del Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales ((Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (4ª edición, APA, 1994). Estos TDAH se confirmaron por una entrevista estructurada (anamnesis). Los niños no sufrían ninguna deficiencia física, ni malnutrición, ni enfermedades mentales (QI>80) u orgánicas y no estaban bajo ningún tratamiento que incluyera una suplementación de hierro o de psicoestimulantes, esto por una duración de por lo menos 2 meses antes del estudio.

30 La gravedad de los síntomas se evaluó con la ayuda de la escala de evaluación de Conners (cuestionario para uso de los padres), incluyendo las subescalas de evaluación de las capacidades cognitivas y del trastorno oposicional. Se midió la ferritinemia, así como el porcentaje de hemoglobina, el hematocrito y el hierro sérico por los métodos clásicos (Tests Elecsys, inmuno-enzumología). Los valores medios de la ferritina se han clasificado en tres grupos: normal (> 34 µg/l), sub-normal (> 15 µg/l) y anormal (< 15 µg/l).

2. Resultados

40 El resultado medio de todos los pacientes (61 ± 13) sometidos al cuestionario de Conners paa uso de los padres ha revelado graves TDAH. Este resultado fue idéntico en las chicas (63 ± 8) y en los chicos (60 ± 14). El hierro sérico (media del grupo: 84 ± 36 µg/100 ml), los porcentajes de hemoglobina y de hematocrito eran normales. El valor medio de la ferritinemia era bajo (25 ± 12 µg/l) y en particular patológico en 33 de los 43 niños que presentan un TDAH (77%). Era idéntico en los chicos (26 ± 13 µg/l) y en las chicas (19 ± 8 µg/l) y no había relación con la edad.

45 Las relaciones entre las características clínicas y biológicas de los pacientes, en función de su ferritemia (anormal, sub-normal y normal) se detallan en la tabla 1. Los niños que tienen una ferritina anormal presentaban unos síntomas clínicos más graves para TDAH que los niños que tenían una ferritina normal ($p < 0,01$).

50 Por otro lado, existía una correlación negativa entre el cuestionario de Conners para uso de los padres y los valores de la ferritina ($r = -0,41$, $p = 0,01$). No había correlación entre los resultados del cuestionario de Conners para uso de los padres para los síntomas de hiperactividad, de trastorno cognitivo y de trastorno oposicional, y los valores de la ferritina.

55 Tabla 1: características clínicas y biológicas en los diferentes grupos de niños que presentan TDAH.

Características de los pacientes	Valores medios de la ferritina		
	Baja (<15µg/l)	Subnormal (>15µg/l)	Normal (>34µg/l)
Número	11	22	10
Edad	9,1±2,5 años	9,6+2,1 años	8,7±2,2 años
Sexo (V/M)	8/3	18/4	10/0
Resultado de Conners parental			
- Total	66±13*	63±11*	52±14*
- Resultado de "hiperactividad"	19±4	19±4	17±4
- Resultado "trastorno cognitivo"	10±4	9±4	8±5

- Resultado "trastorno oposicional"	8±3	9±2	7±2
Hierro sérico (µg/100 ml)	86±27	81±40	92±44
Ferritina (µg/l)	13±2	23±5	43±11

Los datos son indicados en: media ± desviación estándar.

* p<0,015, diferencia estadísticamente significativa con respecto a los niños con una ferritinemia normal.

5 El inventor ha puesto de manifiesto que una ferritinemia baja corresponde a reservas en hierro bajas en los niños que padecen el TDAH. El punto de ruptura de la carencia en hierro en el niño (entre 5 y 12 años) es un porcentaje de ferritina sérica superior a 15 µg/l, y toca el 3% de ellos. Por el contrario, en nuestro estudio, el 23% de los TDAH han revelado unas carencias en hierro severas sin anemia. Además, parece que los valores de la ferritina estaban inversamente correlacionados con la gravedad de los síntomas expresados por el cuestionario de Conners Parents.

10 Esto deja suponer que existe una relación entre las reservas en hierro (ferritina) y los síntomas del TDAH.

Parece por lo tanto importante instaurar el control de las reservas en hierro del organismo (ferritinemia) de manera sistemática en consulta especializada del TDAH. LA búsqueda de una carencia marcial en el TDAH y su tratamiento terapéutico debería, en efecto, preceder la administración de un psicoestimulante.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de hierro para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o curativo del trastorno del déficit de atención/hiperactividad (TDAH), mediante una posología marcial correspondiente a una toma diaria de sulfato ferroso comprendida entre 100 mg y 2 g por día, preferentemente aproximadamente 500 mg, en una o varias tomas.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho paciente se selecciona de entre un recién nacido, un niño, un adolescente, un adulto.
3. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada por que dicho paciente es un niño que presenta una carencia marcial aislada pero no anémica.
- 15 4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el hierro está en forma de un átomo de hierro, de sal de hierro o de hierro orgánico, farmacéuticamente aceptables.
- 20 5. Utilización según la reivindicación 4, caracterizada por que la sal de hierro farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre las sales ferrosas y las sales férricas, preferentemente de entre el amonio citrato férrico, el pirofosfato férrico, la ferritina, el ferrocolinato, el ascorbato ferroso, el aspartato ferroso, el cloruro ferroso, el sulfato ferroso, el tartrato ferroso, el fumarato ferroso, el gluconato ferroso, el gluceptato ferroso, el sulfato de glicina ferroso, el lactato ferroso, el oxalato ferroso, el succinato ferroso.
- 25 6. Utilización según la reivindicación 5, caracterizada por que la sal de hierro es el sulfato ferroso.
7. Utilización según la reivindicación 4, caracterizada por que el hierro farmacéuticamente aceptable está en forma de hierro dextrán, de hierro sacarosa, de hierro polimaltosa, de hierro sorbitol.
- 30 8. Utilización según la reivindicación 4, caracterizada por que el hierro orgánico farmacéuticamente aceptable está en forma de bi-glicinato de hierro, de glicinato de hierro o de hierro proteína succinilato.
9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el medicamento está formulado para permitir la administración del hierro por vía oral, anal, parenteral, intramuscular o intravenosa.
- 35 10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con por lo menos un compuesto seleccionado de entre los psicoestimulantes, en particular los inhibidores de la recaptura de la dopamina y/o de la noradrenalina como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o escalonada en el tiempo.
- 40 11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada por que dicho compuesto se selecciona de entre el metilfenidato, el modafinil, la atomoxetina, y las anfetaminas, en particular la d-anfetamina, la dexedrina, la dexanfetamina, la L-dopa, la dopamina, los agonistas de L-dopa, y los agonistas de la dopamina.
- 45 12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que dicho paciente padece una carencia de ferritina, siendo dicha concentración sérica en ferritina de dicho paciente inferior a 50 µg/l, inferior a aproximadamente 40 µg/l, inferior a aproximadamente 35 µg/l, inferior a aproximadamente 30 µg/l, inferior a aproximadamente 20 µg/l, inferior a aproximadamente 15 µg/l, inferior a aproximadamente 10 µg/l, inferior a aproximadamente 5 µg/l.
- 50 13. Utilización según la reivindicación 12, caracterizada por que dicho paciente además presenta una concentración sérica normal de receptores solubles a la transferrina.
- 55 14. Composición farmacéutica que comprende unos excipientes farmacéuticamente aceptables, hierro o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y por lo menos un psicoestimulante, preferentemente el metilfenidato, para una utilización en un método de tratamiento preventivo y/o curativo del TDAH mediante una posología marcial correspondiente a una toma diaria de sulfato ferroso comprendida entre 100 mg y 2 g por día, preferentemente de aproximadamente 500 mg, en una o varias tomas.

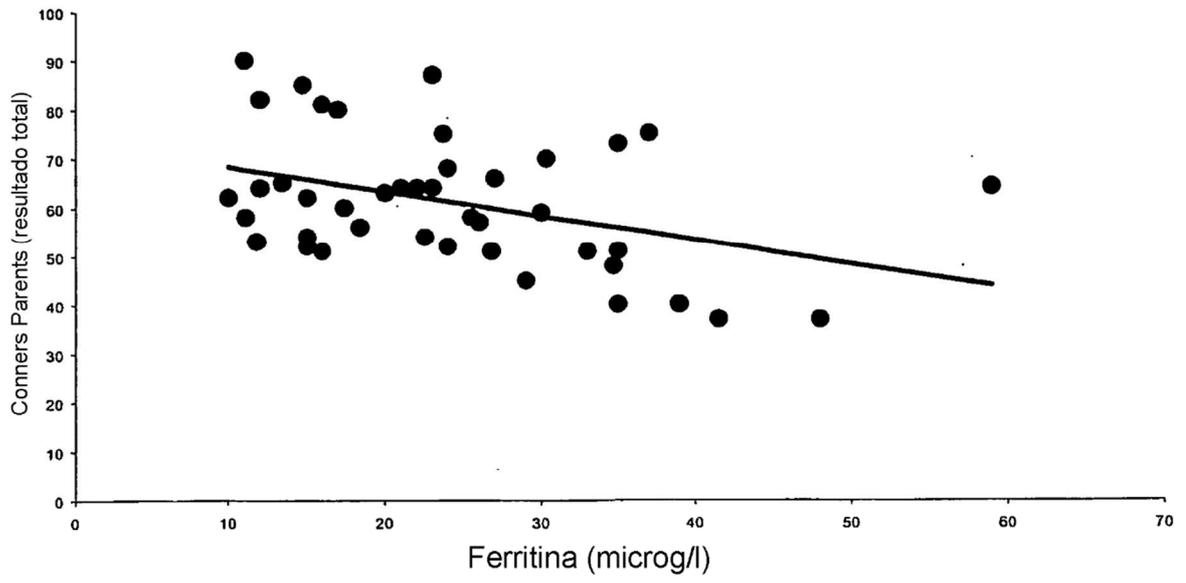


FIGURA 1