

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 391**

51 Int. Cl.:

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2015 PCT/IB2015/050098**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15101971**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2015 E 15701588 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3091974**

54 Título: **Régimen de dosificación de trimaltol férrico**

30 Prioridad:

06.01.2014 GB 201400171
21.10.2014 GB 201418708

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.10.2020

73 Titular/es:

SHIELD TX (UK) LIMITED (100.0%)
Northern Design Centre, Baltic Business Quarter
Gateshead Quays NE8 3DF, GB

72 Inventor/es:

SCHWEIGER, CHRISTIAN;
STERRITT, CARL ANDREW y
HOWELL, JULIAN DAVID

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 785 391 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

Régimen de dosificación de trimaltol férrico

5 La presente invención se refiere a un régimen de dosificación de ST10 (trimaltol férrico) para el tratamiento de pacientes que padecen deficiencia de hierro con o sin anemia. La invención se refiere además al tratamiento de pacientes con anemia por deficiencia de hierro (IDA) en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD).

Antecedentes de la invención

10

La anemia por deficiencia de hierro se caracteriza por bajos niveles de hierro en la sangre, y puede deberse a una ingesta insuficiente de hierro en la dieta, o a la pérdida de hierro por hemorragias internas provocadas por enfermedades del tracto gastrointestinal o urinario, por ejemplo, enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al colon y la anemia se reconoce como una complicación grave y síntoma de colitis ulcerosa. La anemia por deficiencia de hierro (IDA) en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) es provocada principalmente por la pérdida crónica de sangre de la mucosa inflamada y/o la malabsorción de hierro en las etapas activas e inactivas de la enfermedad (1). La restricción dietética y las dietas altamente selectivas entre los pacientes con IBD frecuentemente dan como resultado una ingesta dietética deficiente, mientras que la inflamación de la mucosa en el tracto gastrointestinal puede conducir a una absorción inadecuada de nutrientes (2). Los síntomas característicos de IDA en la IBD incluyen fatiga crónica, dolor de cabeza y deterioro de la función cognitiva.

20

La deficiencia de hierro, sin anemia, también ha demostrado tener consecuencias clínicas para pacientes e individuos. El hierro es un componente importante de muchos procesos intracelulares y se ha informado el efecto de la deficiencia de hierro o la corrección de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca crónica, el crecimiento, el comportamiento y el aprendizaje en los niños y la cognición en los ancianos. Cuando la deficiencia de hierro no se trata, puede provocar anemia por deficiencia de hierro.

25

Típicamente, el tratamiento para la anemia por deficiencia de hierro es en forma de sales de hierro ferroso (Fe^{2+}) (por ejemplo, sulfato ferroso) dosificado por vía oral como tabletas de 300 mg (60 mg de hierro elemental) de tres a cuatro veces al día. Sin embargo, como el duodeno puede absorber al máximo solo 10-20 mg de hierro al día, no se absorbe más de 90 % del hierro ingerido, lo que conlleva a eventos adversos sintomáticos que incluyen toxicidad en la mucosa gastrointestinal, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y heces oscuras, todos los cuales se relacionan con la dosis y conducen a una mala adherencia al tratamiento.

30

Además, si las tabletas de hierro ferroso se alojan en el tracto gastrointestinal superior, puede producirse irritación por contacto que provoca erosión o ulceración. Por lo tanto, el tratamiento con hierro ferroso es mal tolerado, lo que conduce a una conformidad deficiente, particularmente en pacientes que padecen IBD que ya tienen un daño significativo en su tracto gastrointestinal (3-4). De hecho, el tratamiento con preparaciones de hierro ferroso en tales pacientes frecuentemente puede empeorar su condición y conducir al tratamiento de tales pacientes con administración intravenosa de hierro.

35

40

El tratamiento alternativo con sales de hierro férrico oral (Fe^{3+}) dan como resultado además, una pobre absorción de hierro debido a la fácil formación de quelatos insolubles al pasar del ambiente ácido del estómago al intestino delgado. En consecuencia, existe la necesidad de superar los problemas identificados anteriormente, asociados con los tratamientos orales actuales para la anemia por deficiencia de hierro. Existe una necesidad particular de desarrollar nuevos tratamientos a base de hierro dosificado por vía oral para pacientes intolerantes a las composiciones de hierro ferroso.

45

El ST10, también conocido como trimaltol férrico y maltol férrico, es un complejo químicamente estable formado entre el hierro férrico (Fe^{3+}) y el maltol (3-hidroxi-2-metil-4-pirona), se desarrolló como una alternativa a los productos ferrosos orales y se ha demostrado que corrige la deficiencia de hierro en sujetos con antecedentes de intolerancia al sulfato ferroso (5). El ST10 hace que el hierro esté disponible en el tracto gastrointestinal, lo que proporciona hierro en forma biológicamente lábil para su absorción a través de la capa de mucosidad y la pared intestinal (5). Como el hierro se estabiliza en forma quelada, es menos tóxico; por lo tanto, junto con su alta biodisponibilidad, se administran dosis más bajas de hierro elemental, lo que mejora así la toxicidad y la conformidad del paciente.

50

55

Harvey y otros (6) informaron dosis únicas de 30 mg de ST10 dos veces al día en pacientes reclutados en clínicas de gastroenterología, aquellos que presentaban enfermedad inflamatoria activa se excluyeron del estudio.

Los inventores han descubierto que una combinación de un régimen de dosificación particular y una formulación de tableta, han llevado a una mejora sorprendente en los niveles de hemoglobina en pacientes que padecen de deficiencia de hierro con o sin anemia y, además de la anemia resultante de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, quienes anteriormente fueron intolerantes a los productos ferrosos orales. Se ha informado que estos resultados son clínicamente significativos, incluso después de un corto período de tratamiento de cuatro semanas, y confirman que el ST10 es una terapia efectiva para la anemia por deficiencia de hierro en pacientes con IBD, y puede administrarse de manera segura durante un período de doce semanas o más, con efectos secundarios reducidos y mejor conformidad. Además, los inventores han observado menos efectos secundarios comunes asociados con el tratamiento con hierro ferroso, tales

60

65

como efectos secundarios relacionados con el intestino, reducción de heces ennegrecidas y compatibilidad con tratamientos antiácidos.

Sumario de la invención

5

La invención se expone en las reivindicaciones. De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona el ST10 para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro, con o sin anemia, en donde el ST10 se administra por vía oral como una preparación de 30 mg con el estómago vacío dos veces al día, en donde tal preparación de 30 mg comprende al menos 60 % de ST10.

10

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación de ST10 que comprende 231,5 mg de ST10 y uno o más de otros excipientes, en donde dicha formulación de ST10 comprende al menos 60 % de ST10.

Breve descripción de los dibujos

15

La Figura 1 muestra un gráfico de la concentración media en suero de hierro total durante 6 horas después de la administración de ST10 a dosis de 30 mg bid, 60 mg bid, 90 mg bid el día 1.

20

La Figura 2 muestra un gráfico de la concentración media en suero de hierro total durante 6 horas después de la administración de ST10 a dosis de 30 mg bid, 60 mg bid, 90 mg bid el día 8.

La Figura 3 muestra un gráfico de valores medios en suero durante 6 horas de saturación de transferrina después de la administración de ST10 a dosis de 30 mg bid, 60 mg bid, 90 mg bid el día 1.

25

La Figura 4 muestra un gráfico de valores medios en suero durante 6 horas de saturación de transferrina después de la administración de ST10 a dosis de 30 mg bid, 60 mg bid, 90 mg bid el día 8.

La Figura 5 muestra un gráfico de la concentración en suero del receptor de transferrina soluble durante 4 horas después de la administración de ST10 a dosis de 30 mg bid, 60 mg bid, 90 mg bid los días 1-7 y una dosis única de 30 mg bid, 60 mg bid, 90 mg el día 8.

30

La Figura 6 muestra un gráfico de la concentración media de ferritina en suero durante 6 horas después de la administración de ST10 a dosis de 30 mg bid, 60 mg bid, 90 mg bid los días 1-7 y una dosis única de 30 mg bid, 60 mg bid, 90 mg el día 8.

35

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona el ST10 para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro, con o sin anemia, en donde el ST10 se administra por vía oral como una preparación de 30 mg con el estómago vacío dos veces al día, en donde tal preparación de 30 mg comprende al menos 60 % de ST10.

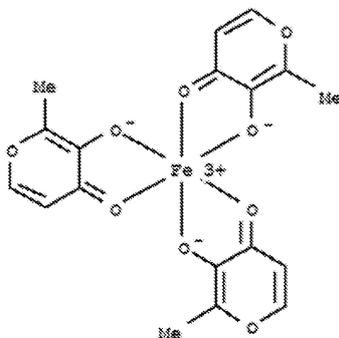
40

En una modalidad de la invención se proporciona el ST10 para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal, en donde el ST10 se administra por vía oral como una preparación de 30 mg con el estómago vacío dos veces al día, en donde tal preparación de 30 mg comprende al menos 60 % de ST10.

45

El ST10 también se conoce como trimaltol férrico y el maltol férrico es un complejo químicamente estable formado entre el hierro férrico (Fe^{3+}) y maltol (3-hidroxi-2-metil-4-pirona) de acuerdo con la estructura química más abajo.

50



55

La relación molar de hierro con respecto a hidroxipirona es 1:3. El maltol es un derivado de azúcar de origen natural y se usa en la industria alimentaria como un potenciador del sabor.

60

El ST10 puede administrarse como una dosis de 30 mg, donde 30 mg se refiere a la cantidad de hierro elemental en la dosis. La cantidad de ST10 equivalente a 30 mg de hierro elemental (Fe^{3+}) es 231,5 mg.

65

La dosis puede comprender cantidades variables de otros excipientes, por ejemplo, lactosa monohidratada, laurilsulfato de sodio, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

5 La preparación de ST10 puede estar comprendida dentro de una cápsula o tableta y mezclarse con un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, diluyentes, excipientes o portadores adecuados seleccionados con respecto a la administración oral. El ST10 puede combinarse con un portador inerte, no tóxico, oral tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y celulosa microcristalina. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio y talco. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, croscarmelosa de sodio y glicolato sódico de almidón.

15 En una modalidad, la preparación de 30 mg de ST10 comprende:
 231,5 mg de ST10
 91,5 mg de lactosa monohidratada
 3,0 mg de laurilsulfato de sodio
 9,0 mg de crospovidona
 20 0,6 mg de dióxido de silicio coloidal
 3,0 mg de estearato de magnesio

En otro aspecto la preparación de 30 mg de ST10 comprende:
 231,5 mg de ST10
 25 80-110 mg de lactosa monohidratada
 3,0 mg de laurilsulfato de sodio
 9,0 mg de crospovidona
 0,6 mg de dióxido de silicio coloidal
 3,0 mg de estearato de magnesio

30 El porcentaje de ST10 es al menos 60 % del peso combinado del ST10 y los excipientes.

La preparación de ST10 puede estar comprendida dentro de una cápsula. En un ejemplo, la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

35 Los inventores han descubierto que al reducir significativamente la cantidad de lactosa monohidratada en la preparación, fue posible reducir el tamaño total de la cápsula sin comprometer la eficacia y la absorción del ingrediente activo ST10. La nueva formulación de cápsula es más pequeña y más fácil de administrar, lo que mejora de este modo, la conformidad y la tolerabilidad del paciente.

40 El tamaño de la cápsula puede variar para contener efectivamente ST10 y los excipientes. Por ejemplo, el tamaño de la cápsula puede definirse como una cápsula de tamaño 1 y tiene un volumen de aproximadamente 0,5 ml, una longitud de aproximadamente 19,4 mm y un diámetro de aproximadamente 6,91 mm. Ligeras variaciones a estas dimensiones se incluyen dentro del alcance de la invención.

45 La preparación de 30 mg de ST10 puede administrarse como una preparación oral, por ejemplo, como una formulación de tableta o cápsula. En un ejemplo, la preparación de 30 mg de ST10 se administra como una cápsula de tamaño 1.

50 Para evitar dudas, en la presente descripción la referencia a la administración de una dosis de ST10 a un paciente, se refiere a la administración a un mamífero, preferentemente, un ser humano.

La preparación de 30 mg de ST10 puede administrarse por vía oral diariamente o dos veces al día en dos ocasiones separadas durante las horas de vigilia, siempre y cuando la cápsula se tome con el estómago vacío. Esto es para reducir la probabilidad de que ST10 forme precipitados con elementos alimenticios. En un ejemplo, la dosis de ST10 se administra una vez antes del desayuno y una vez antes de dormir. Se sabe que la administración en estos momentos del día mejora la conformidad del paciente y reduce el riesgo de efectos secundarios atribuidos al exceso de hierro. La dosificación con el estómago vacío permite una menor dosis de hierro elemental y, por consiguiente, mejora la tolerabilidad y, por lo tanto, proporciona una mejora significativa en la reducción de los efectos secundarios y la conformidad del paciente. El hierro ferroso, en comparación, debe tomarse con alimentos para enmascarar los síntomas gastrointestinales asociados y, por lo tanto, se administra en dosis diarias mucho mayores.

55 En una modalidad, la dosis de ST10 se administra por vía oral. La dosis de ST10 puede administrarse como una forma de dosificación sólida o como una formulación líquida. Se proporciona un ejemplo de una formulación líquida adecuada en el documento GB1404390.5.

65

La preparación de 30 mg de ST10 puede administrarse una vez al día, o una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días.

5 La preparación de 30 mg de ST10 puede administrarse en el intervalo de 10 mg a 120 mg una vez al día, o una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días.

10 Los inventores han descubierto que se han observado ciertos efectos ventajosos asociados con el tratamiento con ST10 que no se han informado previamente. En particular, se registró que los pacientes en el estudio del Ejemplo 1 no informaron heces ennegrecidas, que es un efecto secundario reconocido del tratamiento con hierro ferroso y es provocado por el exceso de hierro en el intestino y las heces. Esta observación proporciona una ventaja significativa en términos de monitoreo y pronóstico de la enfermedad, particularmente para pacientes que padecen IBD y tienen sangrado gastrointestinal superior, o sujetos con IDA secundaria a sangrado de fuentes GI superiores (por ejemplo, varices esofágicas; úlcera gástrica), ya que permite a los médicos diferenciar entre el sangrado relacionado con la enfermedad gastrointestinal y el exceso de hierro en el tracto gastrointestinal del tratamiento con hierro ferroso. Por lo tanto, el tratamiento con ST10 es susceptible de tratamiento continuo a largo plazo o de mantenimiento, ya que permite a los médicos asociar las heces ennegrecidas con la patogénesis de la enfermedad.

20 Además, se aprecia que ST10 proporciona hierro a través de la ruta fisiológica normal a medida que se ingiere y absorbe a través de la pared intestinal. Por lo tanto, el hierro absorbido a través de ST10 está bajo control fisiológico normal y se regula por disminución a través de menos proteínas transportadoras de hierro disponibles en la superficie luminal de los enterocitos en sujetos que tienen niveles normales de hierro. De esta manera, la sobrecarga y la toxicidad del hierro no es un riesgo potencial para ST10 a diferencia de los tratamientos ferrosos convencionales. El bajo riesgo de sobrecarga de hierro proporciona otra ventaja para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo mediante el uso de ST10 y proporciona otra ventaja de seguridad en caso de sobredosis. Los tratamientos con hierro se prescriben comúnmente a mujeres en edad fértil y existe un riesgo para la seguridad pediátrica en caso de sobredosis. El riesgo se reduce significativamente para ST10 porque los niveles de hierro elemental son mucho más bajos en comparación con los productos ferrosos que, si se administra dosis excesiva en niños, pueden causar la muerte por insuficiencia hepática.

30 La preparación de 30 mg de ST10 puede administrarse durante un período de cuatro semanas, un período de tres semanas o un período de dos semanas hasta que los niveles de hierro hayan aumentado a niveles normales. La preparación de 30 mg de ST10 puede administrarse durante cualquier período hasta que los niveles de hierro hayan aumentado a niveles normales. Por ejemplo, puede administrarse una dosis de 30 mg de ST10 desde un período de hasta 16 semanas, pero puede administrarse durante el tiempo que sea necesario.

35 La preparación de 30 mg de ST10 puede administrarse indefinidamente como una dosis de mantenimiento.

40 En una modalidad, el ST10 es para uso en el tratamiento o la prevención de la anemia por deficiencia de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal en donde tal ST10 se administra por vía oral como una cápsula de tamaño 1 de 30 mg con el estómago vacío dos veces al día, una antes del desayuno y una vez antes de dormir durante un período de hasta doce semanas en donde el porcentaje de ST10 es al menos 60 % del peso combinado de ST10 y los excipientes.

45 En otra modalidad, el ST10 es para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia en donde dicho ST10 se administra por vía oral como una cápsula de tamaño 1 de 30 mg con el estómago vacío dos veces al día, una antes del desayuno y una vez antes de dormir durante un período de hasta doce semanas, en donde el porcentaje de ST10 es al menos 60 % del peso combinado de ST10 y los excipientes.

50 El ST10 además es susceptible a terapias combinadas. Por ejemplo, se conoce la combinación de suplementos de hierro con tabletas de anticoncepción hormonal para tratar la anemia en mujeres en edad fértil que padecen de menorragia. Tales combinaciones conllevan un riesgo de no conformidad cuando se combinan con hierro ferroso, ya que los efectos secundarios gastrointestinales podrían conducir a no conformidad y al riesgo de embarazo. El ST10 puede combinarse de manera segura con tabletas anticonceptivas hormonales ya que no se observan los efectos secundarios observados para el hierro ferroso.

55 El ST10 para usar en el tratamiento o la prevención de la anemia por deficiencia de hierro en mujeres que padecen de menorragia.

En este aspecto, el ST10 puede administrarse de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores descritos en la presente descripción.

60 El ST10 puede administrarse al mismo tiempo que el tratamiento antiácido, por ejemplo, con compuestos que contienen inhibidores de la bomba de protones (PPI) de calcio, magnesio. Las dosis de ST10 pueden administrarse además en enfermedades o situaciones que dan como resultado una reducción o falta de producción de ácido gástrico, por ejemplo después de la gastrectomía, en la vejez o en la gastritis atrófica o autoinmunitaria. Por el contrario, las tabletas ferrosas no deben tomarse con medicamentos que aumentan el pH del estómago, ya que esto reduce la biodisponibilidad del hierro de los productos ferrosos.

65

- 5 Las dosis de ST10 descritas en la presente descripción son útiles en el tratamiento de la deficiencia de hierro, con o sin anemia. Para evitar dudas, la deficiencia de hierro, con o sin anemia, se relaciona con todas las enfermedades y afecciones asociadas con la deficiencia de hierro y para las cuales el tratamiento con hierro sería terapéuticamente beneficioso. Tales enfermedades son aquellas que se reconoce que tienen deficiencia de hierro como complicación o síntoma. La deficiencia de hierro se conoce además como sideropenia o hipoferremia y resulta de un período prolongado de ingesta inadecuada de hierro; este estado médico se llama deficiencia de hierro latente (LID) o eritropoyesis deficiente en hierro (IDE).
- 10 Los síntomas de deficiencia de hierro pueden ser evidentes antes de la anemia por deficiencia de hierro e incluyen, pero sin limitarse a, fatiga, pérdida de cabello, contracciones nerviosas, irritabilidad, mareos, uñas quebradizas o estriadas, trastornos del apetito como pica y pagofagia, función inmune deteriorada, insuficiencia cardíaca crónica, crecimiento, comportamiento y aprendizaje en niños, cognición en ancianos y síndrome de Plummer-Vinson (PVS).
- 15 Los estudios descritos en la presente descripción informan el tratamiento de sujetos que tienen enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda. En estudios previos informados, algunos pacientes se excluyeron porque la producción de citocinas en estados de inflamación crónica, tales como IL-10, lipopolisacárido, TNF-alfa y hepcidina, actúan a través de múltiples mecanismos para aumentar la absorción y el almacenamiento de hierro en el sistema reticuloendotelial, y reduce la absorción de hierro del intestino. Se aprecia que las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD), tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, pueden estar en estado activo o exacerbado como se describió anteriormente, o en remisión. Los pacientes reclutados en el estudio clínico más reciente (como se describe en el Ejemplo 1) demostraron un intervalo de estados inflamatorios de la IBD medidos por escalas de actividad de la enfermedad IBD reconocidas y validadas. Los pacientes con colitis ulcerosa debían tener un índice de actividad de colitis clínica simple (SCCAI) de hasta 4; y los pacientes con enfermedad de Crohn tenían un índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) de hasta 20 y, así se clasificaron con enfermedad leve o moderada en el momento de la inclusión en el estudio. La actividad de la enfermedad en la población general de pacientes es notable porque aproximadamente un tercio de los sujetos se trataban con terapia biológica anti-TNF.
- 25
- 30 Un sujeto puede caracterizarse por tener una enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda al tener un índice de actividad de colitis clínica simple (SCCAI) de hasta 4 o un índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) de hasta 220.
- 35 Las condiciones asociadas con la anemia por deficiencia de hierro incluyen, pero sin limitarse a, enfermedad renal crónica (CKD), lupus sistémico (SLE), artritis reumatoide, cánceres hematológicos (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin), infección bacteriana crónica (por ejemplo, osteomielitis), hepatitis viral, HIV, AIDS, enfermedades del tracto gastrointestinal, por ejemplo, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- 40 En una modalidad, la dosis de 30 mg de ST10 descrita en la presente descripción es útil en el tratamiento de la deficiencia de hierro, con o sin anemia, en donde la deficiencia de hierro es el resultado de, o está asociada con una enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda.
- 45 En una modalidad adicional, se proporciona ST10 para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda en donde ST10 se administra por vía oral como una preparación de 30 mg dos veces al día.
- 50 En otro ejemplo, se proporciona ST10 para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia, en donde la deficiencia de hierro es el resultado de, o está asociada con una enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda en el que ST10 se administra por vía oral como una dosis de 30 mg dos veces al día en donde el porcentaje de ST10 es al menos 60 % del peso combinado de ST10 y los excipientes.
- 55 La presencia de enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda puede determinarse por un médico mediante el uso de métodos conocidos, por ejemplo, las escalas reconocidas de actividad de enfermedad clínica de UC y CD (SCCAI y CDAI).
- 60 En otra modalidad, la dosis de 30 mg de ST10 descrita en la presente descripción es útil en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (CKD). Uno de los síntomas reconocidos de esta afección, es la deficiencia de hierro, con y sin anemia, por lo que las dosis de ST10 descritas en la presente descripción proporcionan un tratamiento seguro, efectivo y manejable para los sujetos que ya toman uno o más medicamentos.
- 60 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que padece anemia por deficiencia de hierro asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, el método comprende administrar por vía oral al paciente una preparación de ST10 de 30 mg con el estómago vacío, en donde el porcentaje de ST10 es al menos 60 % del peso combinado de ST10 y los excipientes.

En una modalidad se proporciona un método para tratar a un paciente que padece de deficiencia de hierro con y sin anemia, el método que comprende administrar por vía oral al paciente una preparación de ST10 de 30 mg con el estómago vacío, en donde el porcentaje de ST10 es al menos 60 % del peso combinado de ST10 y los excipientes.

5 Además de la IBD, el ST10 tiene uso en el tratamiento de enfermedades que dan como resultado deficiencia de hierro, que incluyen pero sin limitarse a, enfermedades asociadas con el tracto urinario y la función renal.

En otro aspecto, la invención se refiere a una formulación de ST10 de 30 mg que comprende 231,5 mg de ST10 y uno o más excipientes en donde el porcentaje de ST10 es al menos 60 % del peso combinado de ST10 y los excipientes.

10

La formulación de 30 mg de ST10 puede comprender

231,5 mg de ST10

91,5 mg de lactosa monohidratada

3,0 mg de laurilsulfato de sodio

15

9,0 mg de crospovidona

0,6 mg de dióxido de silicio coloidal

3,0 mg de estearato de magnesio

Ejemplo 1

20

Se aleatorizaron 128 pacientes que padecen de IDA. De este grupo, 67 padecían la enfermedad de Crohn y 53 padecían colitis ulcerosa. Todos tenían actividad de la enfermedad de leve a moderada y anemia asociada con la IBD, que se midió de acuerdo con los bajos niveles de hemoglobina (9,5-12 g/dl para las mujeres y 13 g/dl (hombres) y eran intolerantes al hierro ferroso, o no pudo usarse. No hubo restricciones en el uso de agentes o medicamentos modificadores del pH gástrico.

25

60 pacientes se trataron con ST10 a una dosis de 30 mg dos veces al día, antes del desayuno y antes de dormir, con el estómago vacío, durante un período de 12 semanas.

60 pacientes recibieron una cápsula de placebo compatible y se trataron de la misma manera durante el mismo período. La retirada del estudio antes de las 12 semanas ocurrió en siete sujetos con ST10 y nueve sujetos con placebo. El 87 % de los sujetos completaron 12 semanas de tratamiento.

30

Resultados

35

Los niveles medios de Hb aumentaron en 2,26 g/dl en sujetos tratados con ST10 desde el valor inicial (Hb media 11,10 g/dl [SD 1,03]) hasta la semana 12 (Hb media 13,20 g/dl [SD 1,04]) en comparación con ningún cambio en sujetos tratados con placebo desde el valor inicial (Hb media 11,10 g/dl [SD 0,85]) hasta la semana 12 (Hb media 11,15 g/dl [SD 1,04]). Los resultados para el grupo con ST10 mostraron una mejora media de 2,25 g/dl ($p < 0,0001$) que representa el cambio desde el valor inicial para ST10 en comparación con el placebo en la semana 12. Más de 65 % de los sujetos tratados con ST10 experimentan niveles de hemoglobina normalizados en la semana 12. El grupo con ST10 mostró además mejoras significativas de los niveles de hemoglobina en la semana 4 (1,05 g/dl, $p < 0,0001$) y 8 semanas (1,75 g/dl, $p < 0,0001$) de terapia.

40

Los eventos adversos registrados en el estudio fueron principalmente de naturaleza gastrointestinal y ocurrieron en el grupo tratado con ST10 con frecuencia similar al placebo (38 % de los sujetos tratados con ST10 y 40 % de los sujetos tratados con placebo).

45

se trataron 109 de los 128 sujetos con 30 mg de ST10 dos veces al día durante un máximo de 64 semanas. Se observaron reacciones adversas en 23 % de los sujetos, las reacciones más frecuentes fueron síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea).

50

La puntuación inicial de actividad de la enfermedad (SCCAI y CDAI) no se relacionó con el grado de corrección de la Hb, y tampoco se relacionó a si los pacientes se trataban con terapias anti-TNF.

55

Los resultados concluyen que el tratamiento con ST10 no afecta adversamente los síntomas de la IBD y es bien tolerado por la duración del tratamiento.

Ejemplo 2

60

Estos estudios fueron principalmente farmacocinéticos y se realizaron en sujetos con deficiencia de hierro con enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético de fase I de grupo abierto, aleatorizado, de dosis única y repetida para evaluar el efecto de dosis orales únicas y repetidas dos veces al día (bid) de ST10 a 30 mg, 60 mg y 90 mg durante 8 días.

65

24 sujetos con deficiencia de hierro (con o sin anemia) se asignaron aleatoriamente a uno de los tres grupos de dosis de ST10 de la siguiente manera:

Grupo 1: 9 sujetos recibieron ST10, 30 mg dos veces al día durante 7 días (días 1-7) más una dosis final de 30 mg en la mañana del día 8.

Grupo 2: 8 sujetos recibieron ST10, 60 mg dos veces al día durante 7 días (días 1-7) más una dosis final de 60 mg en la mañana del día 8.

5 Grupo 3: 7 sujetos recibieron ST10, 90 mg dos veces al día durante 7 días (días 1-7) más una dosis final de 90 mg en la mañana del día 8.

10 El día 1, después del ayuno durante al menos 1,5-2 horas de antemano, se administró ST10 (30 mg, 60 mg o 90 mg) y se tomaron muestras de sangre durante las siguientes 6 h para su análisis. Se administraron 60 mg en dos cápsulas de 30 mg y se administraron 90 mg en tres cápsulas de 30 mg, ambas en una sola dosis. Los sujetos continuaron la dosificación con ST10 en la tarde del día 1 y después cada mañana y tarde durante los siguientes 6 días (días 2 a 7).

15 El día 8, después del ayuno durante al menos 1,5-2 horas de antemano, se administró la última dosificación de ST10 (30 mg, 60 mg o 90 mg) y se tomaron muestras de sangre durante las siguientes 6 h para su análisis.

En los días 1 y 8 se recogieron muestras de sangre antes de la dosis (0 h = tiempo de la dosis de ST10) y a los 5 minutos (solo para NTBI), 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 1, 1,5, 2, 3, 4 y 6 h después de la dosis.

20 Se midieron las concentraciones en suero de transferrina, la capacidad total de unión al hierro (TIBC), ferritina y receptor de transferrina soluble; y las concentraciones de hemoglobina reticulocitaria (CHR) en sangre total por laboratorios centrales mediante el uso de métodos debidamente validados.

25 Estos estudios usaron la saturación de transferrina y el hierro total en suero como medidas de absorción de hierro desde el intestino en los mecanismos de transporte. Además, se usó ferritina en suero como medida del estado de almacenamiento de hierro al final del periodo de dosificación; todas estas medidas son estándar y bien reconocidas.

30 Un sujeto en el grupo de dosis de 60 mg se retiró prematuramente del estudio el día 7, por lo que los perfiles completos de todos los parámetros de hierro sérico estaban disponibles en el grupo de dosis de 30 mg para 9 sujetos (días 1 y 8), en el grupo de dosis de 60 mg, 8 sujetos en el día 1 y para 7 sujetos en el día 8, y en el grupo de dosis de 90 mg para 7 sujetos (días 1 y 8).

Resultados

35 Concentración de hierro total en suero y capacidad total de unión al hierro.

40 Las concentraciones máximas en suero de hierro total se alcanzaron entre 2 y 3 h después de la dosis. Inicialmente se observó una ligera disminución en las concentraciones de hierro total en suero, seguido de un aumento de 32,3, 49,1 y 48,7 $\mu\text{mol/l}$ en promedio en el día 1 para los grupos de dosis de 30 mg, 60 mg y 90 mg, respectivamente. Las concentraciones de hierro total en suero disminuyeron gradualmente después de alcanzar $t_{\text{máx}}$ (tiempo para alcanzar la concentración máxima observada de analito) y las concentraciones medias en suero fueron 11,8, 33,0 y 24,3 $\mu\text{mol/l}$ por encima del valor inicial a las 6 h después de la dosis el día 1 para los grupos de dosis de 30 mg, 60 mg y 90 mg, respectivamente. Se midieron concentraciones en suero comparables el día 8. (Figuras 1 y 2)

45 La capacidad total de unión al hierro permaneció bastante constante a lo largo del tiempo y entre los grupos de dosis con una concentración media de aproximadamente 70 $\mu\text{mol/l}$ y los valores individuales variaron entre 47 y 101 $\mu\text{mol/l}$.

Los resultados indican que las dosis de 30 mg y superiores son bien toleradas y permiten un alto nivel de absorción de hierro.

50 Transferrina y saturación de transferrina (TSAT)

La transferrina une el hierro de forma reversible en el plasma y lo transporta hacia dentro de la célula mediante la unión al receptor de transferrina. Un aumento en el nivel de transferrina plasmática es un indicador de anemia por deficiencia de hierro.

55 Los valores máximos de TSAT en suero se alcanzaron entre 2 y 3 h después de la dosis. Los valores de saturación de transferrina aumentaron gradualmente hasta un valor promedio de 45,6, 69,8 y 67,3 % en el día 1 para los grupos de dosis de 30 mg, 60 mg y 90 mg, respectivamente. La saturación de transferrina disminuyó gradualmente después de alcanzar la $t_{\text{máx}}$ (tiempo para alcanzar la concentración máxima observada de analito) y los valores medios en suero fueron 17,0, 47,3 y 33,3 % por encima del valor inicial a las 6 h después de la dosis el día 1 para los grupos de dosis de 30 mg, 60 mg y 90 mg, respectivamente (Figura 3). Se midieron los valores de TSAT en suero similares en el día 8 (Figura 4).

65 El receptor de transferrina soluble se mantuvo bastante constante a lo largo del tiempo y entre los grupos de dosis, con una concentración media de aproximadamente 4 mg/l y los valores individuales variaron entre 1,8 mg/l y 9,3 mg/l. La concentración del receptor de transferrina soluble disminuye en respuesta al tratamiento con hierro. La Figura 5 no muestra diferencias entre las dosis de 60 mg y 90 mg, sin embargo, en comparación, la concentración de sTFR es

significativamente mayor para la dosis de 30 mg, lo que respalda el hallazgo de que las dosis de 30 mg y superiores son bien toleradas y efectivas.

Concentraciones de ferritina

5

La ferritina es una proteína intracelular que almacena hierro en una forma soluble y no tóxica y pequeñas cantidades se secretan en el suero donde funciona como un portador de hierro. Por lo tanto, la ferritina plasmática es un marcador indirecto de la cantidad total de hierro almacenado en el cuerpo y puede usarse para detectar la deficiencia de hierro. Los altos niveles de ferritina indican la presencia de exceso de hierro y, por lo tanto, una corrección en la deficiencia de hierro.

10

Las concentraciones medias de ferritina se mantuvieron bastante constantes en los perfiles de tiempo de concentración individual, con concentraciones mayores de ferritina en suero el día 8 en comparación con el día 1. Los valores medios de ferritina en suero para los grupos de dosis de 30 mg, 60 mg y 90 mg fueron de alrededor de 15 µg/l, 10 µg/l y 13 µg/l el día 1 y 22 µg/l, 22 µg/l y 32 µg/l en el día 8, respectivamente.

15

En el día 8, los resultados muestran que hubo concentraciones mayores de ferritina en el suero para la dosis de 60 mg y 90 mg en comparación con la dosis de 30 mg (Figura 6).

Hemoglobina reticulocitaria (Hb)

20

Este estudio midió la hemoglobina reticulocitaria. Los reticulocitos son glóbulos rojos inmaduros, formados en la médula ósea pero que además se encuentran en la sangre circulante. Representan menos de 5 % de la masa de glóbulos rojos, pero proporcionan un indicador temprano de cambio en la hemoglobina total.

25

Los bajos números de reticulocitos o glóbulos rojos inmaduros son un marcador de la presencia de anemia y, por lo tanto, la medición de los niveles de hemoglobina permite monitorear la progresión del tratamiento para la anemia.

Tabla 1

30

Dosis	Valor inicial	Día 8	Cambio medio
30 mg bid	33,6	34,6	0,9
60 mg bid	31,0	34,1	3,3
90 mg bid	30,8	33,9	3,0

35

En este estudio vimos que todas las dosis de ST10 dieron un aumento en la hemoglobina de reticulocitos (Tabla 1).

40

La tasa de mejora del contenido de hemoglobina (Hb) en los reticulocitos observada durante 8 días es evidencia de la incorporación de hierro en las funciones fisiológicas normales y, por lo tanto, se traduce en un beneficio clínico asociado con la dosis administrada.

Referencias

45

1. Bergamaschi G. y otros Prevalence and pathogenesis of anaemia in inflammatory bowel disease. *Haematological* 2010; 95:199-205

2. Wilson A. y otros Prevalence and outcomes of anaemia in inflammatory bowel disease. A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116(7A):44S-49S.

50

3. Kerr DNS. y otros Gastrointestinal tolerance to iron. *Lancet* 1958; ii:489-92.

4. Brise H. y otros Absorbability of different iron compounds. *Acta Med scand.* 1962; 171 (Supl. 376): 23-37.

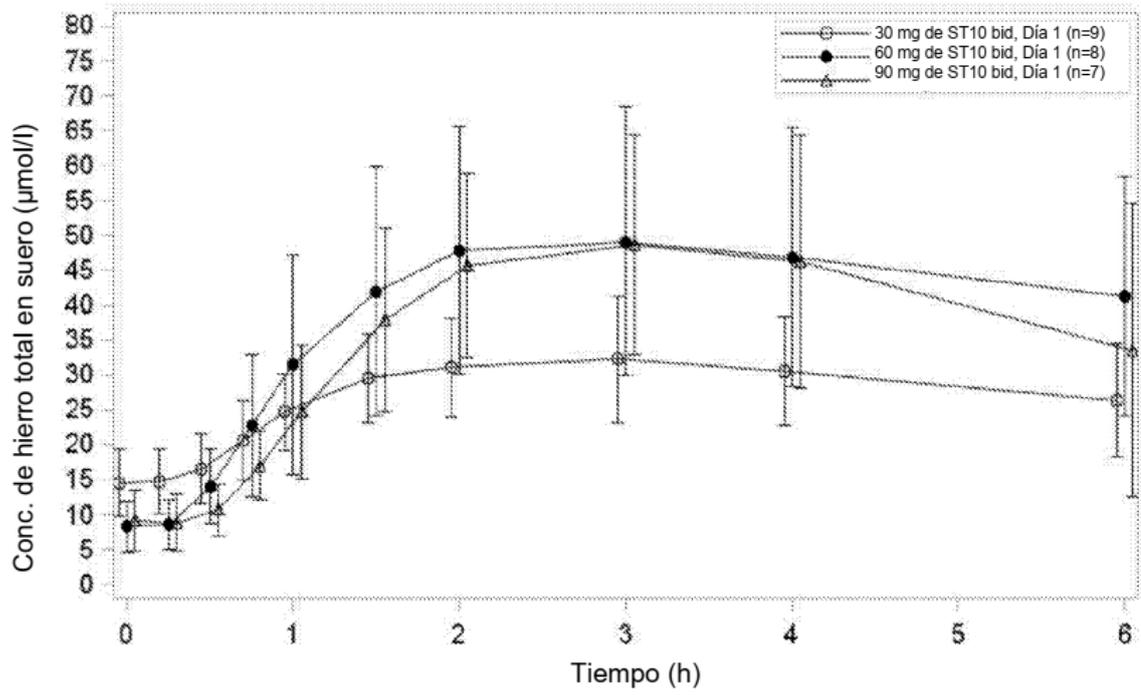
5. Slivka A. y otros Hydroxyl radicals and toxicity of oral iron. *Biocjem Biopharmacol* 1986; 35: 553-6

6. Harvey, R.S.J., y otros Ferric trimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron. *Aliment pharmacol Ther* 1998; 12: 845-848.

REIVINDICACIONES

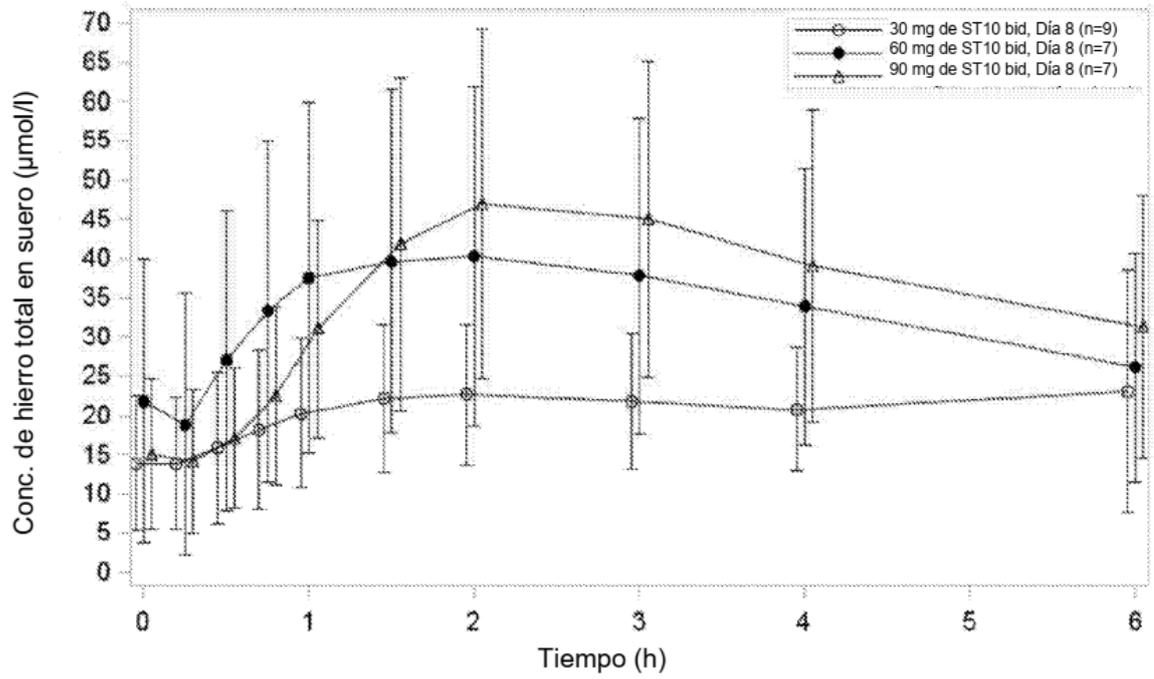
- 5 1. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia en pacientes que presentan enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda, en donde dicho trimaltol férrico se administra por vía oral como una preparación de hierro elemental de 30 mg con el estómago vacío dos veces al día, en donde el porcentaje de trimaltol férrico es al menos 60 % del peso combinado de trimaltol férrico y los excipientes, en donde la deficiencia de hierro es anemia por deficiencia de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal o en donde la deficiencia de hierro es deficiencia de hierro con o sin anemia en la enfermedad renal crónica.
- 10 2. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn.
- 15 3. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la colitis ulcerosa.
- 20 4. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde la preparación de hierro elemental de 30 mg de trimaltol férrico se administra dos veces al día, una vez antes de desayunar y una vez antes de dormir.
- 25 5. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la preparación de hierro elemental de 30 mg de trimaltol férrico se administra durante un período de hasta doce semanas.
- 30 6. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro, con o sin anemia, de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la preparación de hierro elemental de 30 mg de trimaltol férrico, se administra subsecuentemente en el intervalo de 30 mg-120 mg de hierro elemental una vez al día, o una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días.
- 35 7. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde la preparación de hierro elemental de 30 mg de trimaltol férrico se administra indefinidamente como una dosis de mantenimiento.
- 40 8. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la preparación de hierro elemental de 30 mg de trimaltol férrico es una cápsula de tamaño 1.
- 45 9. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la preparación de hierro elemental de 30 mg de trimaltol férrico comprende:
 231,5 mg de trimaltol férrico
 91,5 mg de lactosa monohidratada
 3,0 mg de laurilsulfato de sodio
 9,0 mg de crospovidona
 0,6 mg de dióxido de silicio coloidal
 3,0 mg de estearato de magnesio.
- 50 10. El trimaltol férrico para usar en el tratamiento o la prevención de la deficiencia de hierro con o sin anemia en pacientes que presentan enfermedad inflamatoria activa o inflamación crónica aguda, en donde dicho trimaltol férrico se administra por vía oral como una cápsula de tamaño 1 de hierro elemental de 30 mg con el estómago vacío dos veces al día, una vez antes de desayunar y una vez antes de dormir, durante un período de hasta doce semanas, en donde el porcentaje de trimaltol férrico es al menos 60 % del peso combinado de trimaltol férrico y los excipientes, en donde la deficiencia de hierro es una anemia por deficiencia de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal o en donde la deficiencia de hierro es una deficiencia de hierro con o sin anemia en la enfermedad renal crónica.
- 55 11. Una formulación de trimaltol férrico que comprende 231,5 mg de trimaltol férrico y uno o más de otros excipientes en donde el porcentaje de trimaltol férrico es al menos 60 % del peso combinado de trimaltol férrico y los excipientes.
- 60 12. Una formulación de trimaltol férrico que comprende:
 231,5 mg de trimaltol férrico
 91,5 mg de lactosa monohidratada
 3,0 mg de laurilsulfato de sodio
 9,0 mg de crospovidona
 0,6 mg de dióxido de silicio coloidal
- 65

3,0 mg de estearato de magnesio.



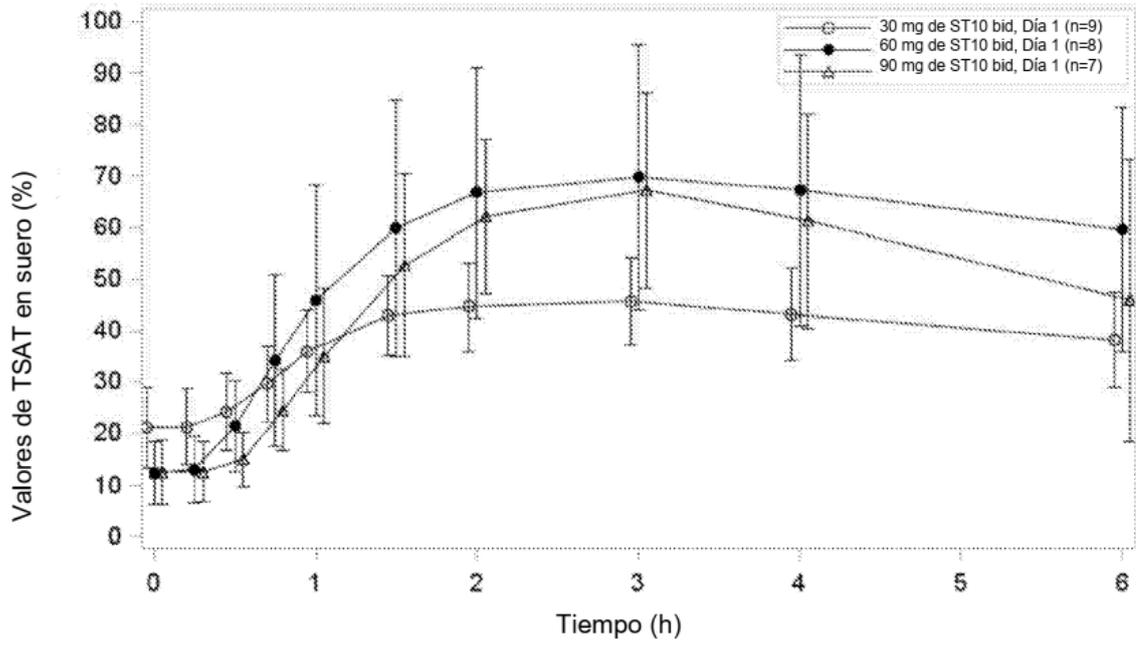
Curvas de concentración media-tiempo de hierro total en suero después de la administración de ST10 a 30 mg bid, 60 mg bid y 90 mg bid, en el Día 1

Figura 1



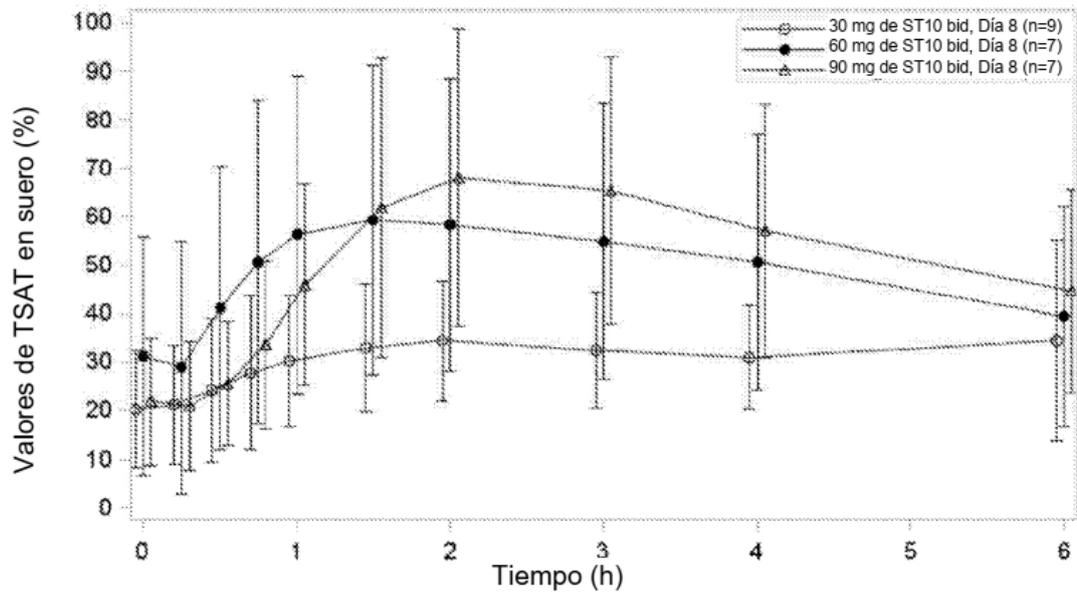
Curvas de concentración media-tiempo de hierro total en suero después de la administración de ST10 a 30 mg bid, 60 mg bid y 90 mg bid, en el Día 8

Figura 2



Curvas de valor medio-tiempo de saturación de transferrina en suero después de la administración de ST10 a 30 mg bid, 60 mg bid y 90 mg bid, en el Día 1

Figura 3

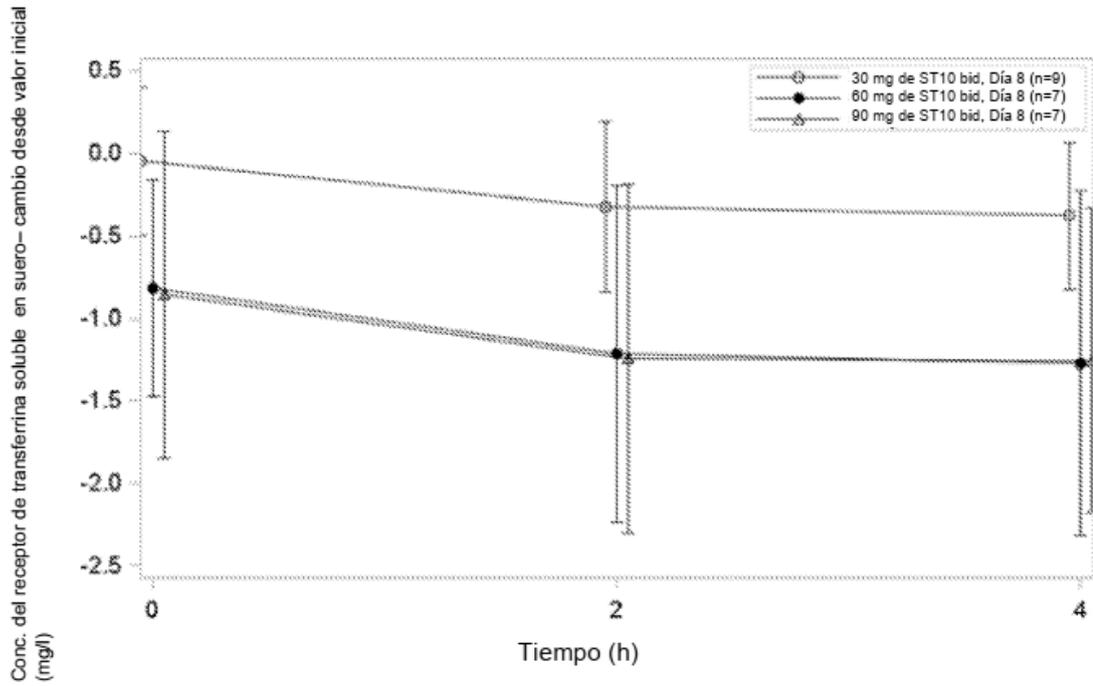


Curvas de valor medio-tiempo de saturación de transferrina en suero después de la administración de ST10 a 30 mg bid, 60 mg bid y 90 mg bid, en el Día 8

Figura 4

Figura PK36: Curvas de concentración media-tiempo del receptor de transferrina soluble en suero- cambio desde el valor inicial, cont.

30 mg de ST10 bid durante 7 días (Días 1-7) más una dosis final de 30 mg en la mañana del día 8.
60 mg de ST10 bid durante 7 días (Días 1-7) más una dosis final de 60 mg en la mañana del día 8.
90 mg de ST10 bid durante 7 días (Días 1-7) más una dosis final de 90 mg en la mañana del día 8.

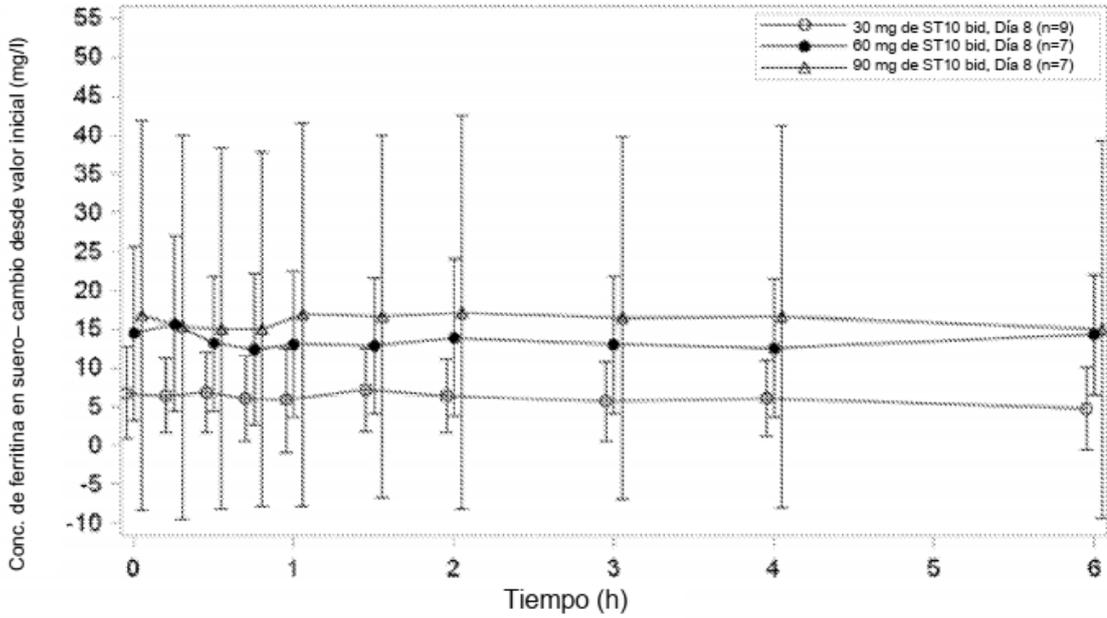


Curvas de concentración media-tiempo del receptor de transferrina soluble en suero después de la administración de ST10 a 30 mg bid, 60 mg bid y 90 mg bid, en el Día 1

Figura 5

Figura PK44: Curvas de concentración media-tiempo de ferritina en suero- cambio desde el valor inicial, cont.

30 mg de ST10 bid durante 7 días, (Días 1-7) más una dosis final de 30 mg en la mañana del día 8.
 60 mg de ST10 bid durante 7 días, (Días 1-7) más una dosis final de 60 mg en la mañana del día 8.
 90 mg de ST10 bid durante 7 días, (Días 1-7) más una dosis final de 90 mg en la mañana del día 8.



Curvas de concentración media-tiempo de ferritina en suero- cambio desde el valor inicial

Figura 6