



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 201**

51 Int. Cl.:  
**A61K 33/24** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 3/14** (2006.01)  
**A61P 5/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06012445 .0**  
96 Fecha de presentación : **16.06.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1785142**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Tratamiento de sujetos con enfermedad renal crónica (ERC) usando compuestos de lantano.**

30 Prioridad: **09.11.2005 US 272563**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.06.2011**

73 Titular/es: **Shire International Licensing B.V.**  
**Strawinskylaan 847**  
**1077 XX Amsterdam, NL**

72 Inventor/es: **Pratt, Raymond Dennis;**  
**Webster, Isobel y**  
**Damment, Stephen J.P.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 201 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

La presente invención se refiere al tratamiento de sujetos en riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), que tienen ERC de etapa 1 a 4, susceptibles de padecer o que padecen calcificación de tejido blando asociada con ERC o susceptibles de o que padecen hiperparatiroidismo secundario, mediante la administración oral de una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lantano no tóxico.

### 2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial. De acuerdo con un estudio de examen de salud y nutrición nacional (NHANES), el número de sujetos con ERC en los Estados Unidos aumentará de aproximadamente 26 millones en 2004 a aproximadamente 40 millones en 2020. Una de las principales complicaciones de la ERC son los elevados niveles de fosfato en sangre que resultan de la incapacidad del riñón para eliminar el fosfato del cuerpo mediante la secreción de orina. Los niveles excesivos de fosfato en sangre dan como resultado que los sujetos con ERC desarrollen hiperfosfatemia. El número de sujetos con ERC con hiperfosfatemia en los Estados Unidos aumentarán de aproximadamente 1 millón en 2005 a aproximadamente 2,8 millones en 2020.

Actualmente, la administración de fármacos y alimentos (FDA) ha limitado el tratamiento de la hiperfosfatemia usando agentes de unión de fosfato a sujetos con "enfermedad renal de etapa final" (ESRD), es decir, la etapa cinco de ERC. Esta subpoblación de sujetos con ERC representa solamente el 1% del total de la población de sujetos con ERC.

La hiperfosfatemia en sujetos con ESRD puede controlarse usando agentes de unión de fosfato basados en calcio, sevelamer (es decir, un polímero cargado positivamente disponible, por ejemplo, como comprimidos de Renagel® (hidrocloruro de sevelamer) de Genzyme en Cambridge, MA) y agentes de unión basados en aluminio. Los sujetos que reciben agentes de unión basados en calcio con frecuencia son incapaces de conseguir los niveles de fosfato deseados sin exceder su toma diaria recomendada de calcio y se ven abrumados con la cantidad de fármaco que deben tomar. Adicionalmente, los agentes de unión basados en calcio pueden causar hipercalcemia y exacerbar la calcificación ectópica como se ha descrito, véase posteriormente. Los sujetos a los que se prescribe sevelamer también tienen una carga de píldoras inabarcablemente grande debido a la falta de potencia de este fármaco. Los agentes de unión basados en aluminio, aunque son altamente potentes y eficaces, están asociados con toxicidad del sistema nervioso central y del hueso cuando se usan durante largos periodos.

El carbonato de lantano en forma de un comprimido masticable (disponible como Fosrenol® de Shire Pharmaceuticals, Wayne, PA) también se ha aprobado por la FDA para tratar hiperfosfatemia en sujetos con ESRD. A diferencia de otros agentes de unión de fosfato problemáticos, los agentes de unión basados en carbonato de lantano son potentes con un régimen de dosificación manejable, no causan hipercalcemia y no son tóxicos durante largos periodos.

La patente de Estados Unidos nº 5.968.976 (transferida a Shire Pharmaceuticals) desvela una composición farmacéutica que comprende un carbonato de lantano hidratado que tiene la fórmula  $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , en la que x tiene un valor entre 3 y 6, para tratar hiperfosfatemia en sujetos con ESRD. También se describen procedimientos para preparar esta composición, y un procedimiento para tratar hiperfosfatemia en sujetos con ESRD usando esta composición.

El documento EP 1708723 desvela un procedimiento para tratar hiperfosfatemia usando hidroxicarbonato de lantano. También se indica que el mismo principio activo es útil en el tratamiento de ERC de etapa 1 a etapa 5.

Sin embargo, continúa existiendo una necesidad en la técnica para tratar sujetos que están en riesgo de padecer ERC o que tienen diversas formas de ERC que no llegan a ser ESRD. La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que dichos sujetos y sujetos susceptibles de padecer o que padecen calcificación de tejido blando asociada con ERC o hiperparatiroidismo secundario también pueden beneficiarse de la administración de agentes de unión de fosfato basados en compuestos de lantano.

### 3. SUMARIO DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, un carbonato de lantano no tóxico o carbonato de lantano hidratado para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene ERC de etapa 1 a etapa 4 y susceptible de padecer o que padece calcificación de tejido blando asociada con ERC, que comprende administrar por vía oral una composición farmacéutica que contiene como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lantano no tóxico. Como se indica en lo sucesivo en el presente documento, la invención es aplicable al tratamiento de sujetos que muestran una o más anomalías funcionales o estructurales que indican riesgo de, o susceptibilidad a, o que indican el diagnóstico de cualquiera de las etapas 1 a 4 de ERC, calcificación de tejido blando asociada con dicha ERC o hiperparatiroidismo secundario. Cuando un compuesto de lantano se administra a dicho sujeto, es

posible reducir, si no detener, el progreso de la ERC, calcificación de tejido blando asociada con ERC.

Las características anteriores y muchas otras ventajas consiguientes de la invención se entenderán mejor por referencia a la siguiente descripción detallada.

#### 4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

##### 5 4.1 Definiciones generales

10 Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" significan la prevención, reducción, mejora, mitigación parcial o completa o cura de ERC, calcificación de tejido blando, hiperparatiroidismo secundario u otras afecciones aun no descubiertas que requieran el control de la absorción de fosfato. Por ejemplo, el tratamiento de un sujeto en riesgo de tener o que tiene una de las etapas 1 a 4 de ERC puede significar la reducción de niveles de fosfato en suero anormalmente altos; la prevención de calcificación de tejido blando; o la reducción de los niveles de hormona paratiroidea (PTH) anormalmente elevados.

15 El término "síntoma" o "síntomas" de aquellos en riesgo de tener o que tienen ERC, calcificación de tejido blando asociada con ERC o hiperparatiroidismo secundario puede ser cualquier anomalía funcional o estructural experimentada por un sujeto y que indica disfunción renal, por ejemplo, las descritas en la **Sección 4.3**, dada más adelante. Entre otras anomalías, como un ejemplo, uno o más de los siguientes síntomas pueden indicar riesgo de o la presencia de ERC: una concentración de creatinina por encima de aproximadamente 1,6 mg/dl, un nitrógeno de urea en sangre (BUN) por encima de aproximadamente 20 mg/dl, un nivel de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dl, cualquier cantidad detectable de sangre en la orina, una concentración de proteína en la orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl, una concentración de albúmina en orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl, una concentración de hormona paratiroidea intacta (PTH) en la sangre por encima de aproximadamente 150 pg/ml, o una velocidad de filtración glomerular (GFR) por debajo de aproximadamente 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

25 Además, como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un mamífero (por ejemplo, cualquier paciente de medicina veterinaria tal como un animal doméstico, tal como un perro o un gato), o un paciente humano.

30 Las expresiones "alrededor de" o "aproximadamente" significan dentro de un intervalo aceptable para el parámetro particular especificado según determina un experto en la materia, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, por ejemplo, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20% de un valor dado. Como alternativa, particularmente con respecto a sistemas o procedimientos biológicos el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces y más preferentemente dentro de 2 veces de un valor.

##### 4.2 Compuestos de Lantano

Los compuestos de lantano útiles en el procedimiento de la invención incluyen sales, hidratos y solvatos de lantano.

35 Las sales de lantano que pueden utilizarse incluyen carbonato de lantano, carbonatos de lantano hidratados, hidroxicarbonato de lantano, cloruro de lantano, acetato de lantano, lactato de lantano, otras sales orgánicas de lantano, óxido de lantano e hidruro de lantano. El hidroxicarbonato de lantano se describe adicionalmente en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 60/591.105, presentada el 27 de Julio de 2004, titulada "Method of Treating Hyperphosphataemia using Lanthanum Hydroxycarbonate." Publicada como el documento WO 2006/015055. El acetato de lantano utilizado en un procedimiento de la presente invención tiene un posible beneficio adicional de aumentar la capacidad de tamponamiento de pH en el cuerpo.

40 Los carbonatos de lantano o los carbonatos de lantano hidratados útiles tienen la fórmula  $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , en la que x tiene un valor de 0 a 10. Preferentemente, x tiene un valor de 3 a 8, deseablemente de 3 a 6. Más preferentemente, x puede tener un valor medio de aproximadamente entre 4 y 5. El nivel de hidratación del compuesto de lantano puede medirse por procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como análisis termogravimétrico (TGA).

##### 4.3 Enfermedad Renal Crónica (ERC)

45 La Fundación Nacional del Riñón-Iniciativa de Calidad de Resultados de Enfermedad Renal ("NKF-K/DOQI" o "K/DOQI", como se denominan en el presente documento) han definido la enfermedad renal crónica (ERC) como (1) tener daño renal como se define por anomalías estructurales o funcionales del riñón durante 3 meses o más con o sin una tasa de filtración glomerular disminuida (GFR) o (2) tener una GFR de menos de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante 3 meses o más con o sin daño renal. Las anomalías estructurales o funcionales se manifiestan por síntomas tales como anomalías patológicas o indicadores de daño renal, incluyendo anomalías identificadas en estudios de

formación de imágenes o en la composición de sangre u orina.

Los ejemplos de indicadores de daño renal incluyen una concentración de creatinina en plasma por encima de aproximadamente 1,6 mg/dl y una concentración de nitrógeno de urea en sangre (BUN) por encima de aproximadamente 20 mg/dl. Típicamente, ambos de estos indicadores están elevados en individuos con ERC. Los indicadores adicionales de daño renal pueden incluir hematuria (es decir, cualquier cantidad detectable de sangre en la orina), proteinuria (es decir, concentraciones de proteína en la orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl), albuminuria (es decir, concentraciones de albúmina en orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl), una concentración de hormona paratiroidea intacta (PTH) en sangre por encima de aproximadamente 150 pg/ml o niveles de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dl. Un indicador específico de enfermedad renal es una velocidad de GFR por encima de lo normal (es decir, una GFR por encima de aproximadamente 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), sin embargo una GFR por debajo de lo normal también indica ERC.

K/DOQI ha publicado pautas que definen cinco etapas diferentes de ERC (Am J Kidney Dis. 2001, 37 (supl. 1): S1-S238). La siguiente tabla proporciona una descripción de cada una de las cinco etapas de ERC y los intervalos de GFR para cada una de las etapas.

**Cinco etapas de Enfermedad Renal Crónica (ERC)**

Etapa	Descripción	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
	En riesgo	90-120 (con síntomas de ERC)
1	Daño renal con GFR normal o elevada	≥90
2	Daño renal con GFR levemente reducida	60-89
3	GFR moderadamente reducida	30-59
4	GFR gravemente reducida	15-29
5	Fallo Renal (ESRD)	< 15 (o diálisis)

La hiperfosfatemia en sujetos con ERC tiene varios efectos secundarios. Cuando un sujeto padece hiperfosfatemia, el exceso de fosfato en suero precipita calcio del suero lo que causa una calcificación extraesquelética ectópica generalizada. Pueden aparecer depósitos de calcio no deseados en tejido cardiovascular, dando como resultado un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares que con frecuencia conducen a la muerte. Adicionalmente, un aumento de fosfato en suero disminuye la absorción de calcio en el intestino. Estos dos mecanismos trabajan conjuntamente para reducir los niveles de calcio en suero.

Una reducción de los niveles de calcio en suero puede contribuir a un aumento en la producción de hormona paratiroidea (PTH) y al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. Además, recientes estudios muestran que niveles de fosfato altos pueden estimular la producción de PTH directamente y conducir a hiperparatiroidismo secundario. La estimulación continua de secreción de PTH induce hiperplasia de la glándula paratiroidea y puede conducir a que sea necesaria una paratiroidectomía.

Se cree que el procedimiento de la presente invención que implica la administración de agentes de unión de fosfato de compuesto de lantano no solo reduce los niveles de fosfato en plasma sino que mejora los efectos de ERC en sujetos susceptibles de o que tienen cualquiera de las etapas 1 a 4 de ERC, incluyendo hiperfosfatemia, calcificación extraesquelética ectópica, hipocalcemia en suero e hiperparatiroidismo secundario. Debería entenderse, sin embargo, que la presente invención no está limitada a ningún mecanismo bioquímico o fisiológico particular.

**4.4 Procedimientos de Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)**

Una realización de la presente invención es un procedimiento para tratar a un sujeto que tiene un síntoma o síntomas de enfermedad renal crónica (ERC), que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que contiene como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lantano no tóxico. Como se ha indicado anteriormente, el sujeto tratado puede estar en riesgo de ERC o tener cualquiera de las etapas una a cuatro de ERC como se ha definido anteriormente. Los sujetos en riesgo de ERC o que tienen cualquiera de las etapas una a cuatro de ERC que pueden tratarse pueden tener uno o más de los siguientes síntomas: un nivel de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dl, una concentración de creatinina en plasma por encima de aproximadamente 1,6 mg/dl, un BUN por encima de aproximadamente 20 mg/dl, cualquier cantidad detectable de sangre en la orina, una concentración de proteína en la orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl, una concentración de albúmina en la orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl, una concentración de

hormona paratiroidea intacta en la sangre por encima de aproximadamente 150 pg/ml, una GFR anómala o una combinación de las mismas.

5 El presente procedimiento puede utilizarse para evitar el progreso de la patología renal, por ejemplo, tratando a un sujeto que presenta uno o más de los síntomas de la etapa uno de ERC para prevenir el desarrollo de ERC en el sujeto o mediante el tratamiento de un sujeto que tiene la etapa uno de ERC para evitar la progresión de la enfermedad a la etapa dos de ERC, y así sucesivamente.

#### 4.5. Procedimientos de Prevención de la Calcificación

10 Otra realización de la presente invención es un procedimiento para tratar la calcificación de tejido blando asociada con ERC en un sujeto que tenga un síntoma o síntomas de ERC, mediante la administración al sujeto de una composición farmacéutica que contiene como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lantano no tóxico.

La calcificación puede producirse en cualquier tejido blando. El tejido blando puede incluir tejido arterial, músculo cardíaco, válvulas cardíacas, articulaciones, piel y tejido mamario.

#### 4.6. Procedimientos para el Tratamiento de Hiperparatiroidismo Secundario

15 El hiperparatiroidismo se define como una enfermedad en un sujeto que tiene un nivel de PTH intacta de aproximadamente 150 pg/ml o mayor. Los síntomas de hiperparatiroidismo incluyen hipocalcemia (es decir, un nivel de calcio en sangre por debajo de aproximadamente 8,5 mg/dl), hiperfosfatemia (es decir, un nivel de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dl), y trastornos del hueso (por ejemplo, fracturas de hueso o dolor óseo).

#### 20 4.7 Administración de una Cantidad Terapéuticamente Eficaz del Compuesto de Lantano

25 El compuesto de lantano administrado por vía oral a sujetos de acuerdo con la presente invención se administra adecuadamente en formas farmacéuticas que varían de 125 a 2000 mg como lantano elemental. Una dosificación típica para un adulto puede ser, por ejemplo, 375 mg - 6000 mg diarios. Más preferentemente, la dosificación es de 375-3750 mg/día. La dosis puede dividirse y tomarse con cada comida, por ejemplo comprimido de 250, 500, 750 o 1000 mg, por ejemplo, tres veces al día. Los niveles de plasma en suero pueden controlarse semanalmente y las dosificaciones pueden modificarse hasta que se alcanza un nivel de fosfato en suero óptimo. La administración puede realizarse en un régimen ininterrumpido; dicho régimen puede ser un régimen a largo plazo, por ejemplo, un régimen permanente, para tratar afecciones crónicas.

30 El compuesto de lantano puede administrarse por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, formulaciones masticables o similares. Debido a sus problemas renales, los sujetos con ERC necesitan limitar su ingesta de líquidos. Por lo tanto, una formulación de un compuesto de lantano que pueda tomarse con cantidades limitadas de líquido o sin líquido es deseable. Por ejemplo, un compuesto de lantano, en forma de, por ejemplo, perlas, comprimidos triturados, polvo o gránulos tamizados, puede espolvorearse en la comida.

35 El compuesto de lantano se administra en formulaciones tales que los niveles en plasma de lantano son bajos, por ejemplo, al menos tan bajos como los proporcionados por una curva de concentración media en la que  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y AUC son preferentemente menores de 1,5 ng/ml, aproximadamente 12 horas, y menores de 50 ng•h/ml, respectivamente, para una dosis de 3 g por día (por ejemplo, 1 g tres veces al día). Preferentemente, la  $C_{max}$  y AUC son menores de 1,1 ng/ml y menores de 32 ng•h/ml y deseablemente,  $C_{max}$  y AUC son menores de 0,5 ng/ml y menores de 20 ng•h/ml, para dicha dosificación. Los valores de  $T_{max}$  esencialmente no se ven afectados por la dosis y los valores de  $C_{max}$  y AUC varían de forma lineal con la dosificación para dosificaciones orales de hasta aproximadamente 1500 mg/día. Los valores de  $C_{max}$  y AUC alcanzan la meseta para dosificaciones por encima de aproximadamente 1500 mg/día. Todos estos parámetros tienen sus significados habituales.

45 Los excipientes utilizados en la formulación administrada por la presente invención deberían ser adecuados para su administración a sujetos renalmente afectados. Los excipientes pueden incluir diluyentes, aglutinantes y lubricantes/emolientes; otros agentes tales como disgregantes, colorantes y saporíferos/edulcorantes pueden añadirse a la formulación.

50 Los diluyentes adecuados pueden seleccionarse de dextratos, jarabe de maíz, oligosacáridos, isomaltoligosacáridos, glucosa, licasina, xilitol, lactitol, eritritol, manitol, isomaltosa, polidextrosa, dextrina, almidón, fructosa, xilitol, maltodextrina, maltitol, isomalta, lactosa, sorbitol, celulosa microcristalina (tal como Avicel), aglutinantes de diluyente basados en sacarosa (tal como Nutab, Di-Pac o Surgartab), azúcar de confitería, sulfato cálcico dihidratado, lactato cálcico trihidratado, almidones hidrolizados (tales como Emdex o Celutab), dextrosa (tal como Cerelose), inositol, sólidos de cereales hidrolizados (tales como Maltrons o MorRex), amilosa o glicina.

Los lubricantes/emolientes y agentes de mezcla/flujo útiles pueden seleccionarse de, por ejemplo, estearato

de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, sílice anhídrido coloidal, aceites vegetales hidrogenados, behenato de glicerilo o monoestearato de glicerilo.

Puede ser ventajoso incorporar un antioxidante, por ejemplo, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado o hidroquinona en las formulaciones para mejorar su vida de almacenamiento.

5 Las formulaciones de comprimidos pueden revestirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Como se indica posteriormente, las formulaciones pueden, si se desea, incorporar uno o más principios activos adicionales.

10 Se entenderá que las cantidades de los ingredientes respectivos incorporados en las formulaciones y la duración de tratamiento de acuerdo con la invención variarán dependiendo de las necesidades de tratamiento de sujetos individuales. El régimen de dosificación preciso se determinará por el médico o veterinario a cargo que, entre otros, considerará factores tales como el peso corporal, la edad y los síntomas específicos. El médico o veterinario valorará la dosificación del compuesto de lantano administrado a un sujeto para determinar la dosificación correcta para el tratamiento. Por ejemplo, un médico puede medir un síntoma de ERC (por ejemplo, nivel de fosfato en sangre) en un paciente, prescribir una dosificación de lantano particular a un paciente durante una semana y evaluar después de la semana si la dosificación es apropiada midiendo el mismo síntoma.

15 Típicamente, cuando un sujeto tiene calcificación de tejido blando, se le administra al sujeto una dosificación relativamente alta de lantano durante un corto periodo seguido de la administración de una dosificación de lantano relativamente baja.

20 Solicitud de Estados Unidos con número de serie 10/926.330 titulada "Pharmaceutical Formulation Comprising Lanthanum Compounds" presentada el 26 de Agosto de 2004 y publicada como publicación de Estados Unidos Nº 2005/0079135 el 14 de Abril de 2005. Cualquier compuesto, formulación o dosificación de lantano desvelada en esa solicitud puede usarse para tratar sujetos con síntomas de ERC.

#### 4.7.1. Administración de un tratamiento de combinación que comprende Lantano y vitamina D

25 Con frecuencia, un sujeto que padece los síntomas de ERC también es deficiente en vitamina D porque sus riñones no pueden metabolizar más prohormonas de vitamina D al metabolito de vitamina D; y se cree que niveles elevados de fosfato en sujetos con ERC suprimen la producción del metabolito activo de vitamina D. En otra realización de la presente invención, el compuesto de Lantano, en combinación con vitamina D o un análogo de la vitamina D, se administra a un sujeto que padece los síntomas de ERC, para paliar la deficiencia en vitamina D. Los niveles de 25-hidroxi vitamina D<sub>2</sub> son bajos a valores menores de aproximadamente 16 ng/ml y el tratamiento de reemplazo se dirige a niveles mayores de o iguales a aproximadamente 16 ng/ml. Los niveles de 1, 25-dihidroxi vitamina D<sub>2</sub> son bajos a valores menores de aproximadamente 22 pg/ml y el tratamiento de reemplazo se dirige a niveles mayores de aproximadamente 22 pg/ml.

35 Los ejemplos de fuente de vitamina D que puede administrarse de este modo simultáneamente con el compuesto de Lantano en la presente invención incluyen 1,25 dihidroxi-vitamina D, el metabolito activo de vitamina D (calcitriol, rocalcitrol). Los ejemplos de análogos de vitamina D adecuados incluyen doxercalciferol (Hectorol®, disponible de Bone Care International, Middleton, WI) y paricalcitol (Zemlar®, disponible de Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

40 La vitamina D puede formularse y administrarse usando vías como se han descrito, anteriormente. La vitamina D puede combinarse en la misma formulación que el compuesto de lantano o puede proporcionarse en una formulación diferente a la del compuesto de lantano. Como se ha descrito anteriormente para el compuesto de lantano, el régimen de dosificación preciso para la vitamina D se determinará por el médico o veterinario a cargo que, entre otros, considerará factores tales como el peso corporal, la edad y síntomas específicos. El médico o veterinario pueden valorar la dosificación de vitamina D administrada a un sujeto para determinar la dosificación correcta para el tratamiento.

45 En una realización específica, se administran 100 unidades de USP de vitamina D una vez al día y se administra un compuesto de lantano tres veces al día a un sujeto que requiera tratamiento.

#### 4.7.2 Administración de un tratamiento de combinación que comprende un compuesto de Lantano y una fuente de Calcio

50 Como se ha descrito anteriormente, los sujetos con ERC con frecuencia padecen hipocalcemia (es decir una concentración de calcio en sangre por debajo de aproximadamente 8,5 mg/dl). En una realización adicional de la presente invención, un compuesto de lantano se administra en combinación con una fuente de calcio a un sujeto que padece los síntomas de ERC.

Los ejemplos de formas de calcio que pueden coadministrarse con lantano incluyen carbonato cálcico (por

ejemplo Tums® disponible de GlaxoSmithKline, Uxbridge, Reino Unido), acetato cálcico (por ejemplo, PhosLo® disponible de Nabi Biopharmaceuticals, Boca Raton, FL), y  $\text{CaCl}_2$ .

5 Las dosificaciones de calcio (expresadas como calcio elemental) pueden variar de 1 a 1,5 gramos/día. Un compuesto de calcio puede combinarse en la misma formulación con el compuesto de lantano o puede proporcionarse una formulación diferente con el compuesto de lantano. Un compuesto de calcio, en presencia o ausencia del compuesto de lantano en la misma formulación, puede formularse y administrarse usando vías como se han descrito, anteriormente. El régimen de dosificación exacto para el calcio se determinará por el médico o veterinario a cargo, que, entre otras cosas, considerará factores tales como el peso corporal, la edad y síntomas específicos. El médico o veterinario puede valorar la dosificación de calcio administrada a un sujeto para determinar la dosificación correcta para el tratamiento.

10 En una realización específica, se proporcionan 1-2 comprimidos que contienen calcio y el compuesto de lantano 3 veces al día.

#### 4.7.3. Administración de un tratamiento de combinación que comprende Lantano y vitamina K

15 Un sujeto que padece los síntomas de ERC puede ser deficiente en vitamina K. En una realización de la presente invención, el compuesto de lantano, en combinación con vitamina K, se administra a un sujeto que padece los síntomas de ERC para aliviar la deficiencia de vitamina K.

Los ejemplos de fuentes de vitamina K incluyen vitamina K1 (filoquinona), vitamina K2 (menaquinona), y vitamina K3 (menadiona).

20 La vitamina K puede formularse y administrarse usando vías como se han descrito, anteriormente. La vitamina K puede combinarse en la misma formulación que el compuesto de lantano o puede proporcionarse en una formulación diferente a la del compuesto de lantano. Como se ha escrito anteriormente para el compuesto de lantano, el régimen de dosificación preciso para la vitamina K se determinará por el médico o veterinario a cargo que, entre otros, considerará factores tales como el peso corporal, la edad y síntomas específicos. El médico o veterinario puede valorar la dosificación de la administración de la vitamina K a un sujeto para determinar la dosificación correcta para el tratamiento.

25 En una dosificación específica, se administran de 2,5 a 25 mg de vitamina K1 una vez al día y se administra un compuesto de lantano tres veces al día a un sujeto que requiere tratamiento.

#### 5. EJEMPLO: Reducción de la calcificación renal con tratamiento de lantano

30 Se suministró a ratas hembra Crl: CD (SD) Br (VAFplus) (disponibles de Charles River Laboratories en Wilmington, MA) por vía oral una vez al día 0, 100, 500 o 1500 mg (sal)/kg de carbonato de lantano durante 104 semanas. Las ratas hembra Crl: CD (CD) (SD) Br (VAFplus) desarrollan patologías renal espontánea, incluyendo mineralización, a medida que envejecen. En la semana 105, se realizó un examen patológico de los riñones de estas ratas.

35 Aproximadamente el 50% (n=120) de las ratas a las que no se suministró carbonato de lantano mostraron pruebas de mineralización pélvica-papilar, mientras que solamente el 35% (n=60), 5% (n=60) y 1,7% (n=60) de las ratas a las que se suministro 100, 500, y 1500 mg (sal)/kg/día, respectivamente, demostraron pruebas de mineralización pélvica/papilar. Además, aproximadamente el 63% (n=120) de las ratas a las que no se suministró carbonato de lantano mostraron pruebas de hiperplasia celular transitoria en sus riñones, mientras que aproximadamente solo el 48% (n=60), 23% (n=60), y 7% (n=60) de las ratas a las que se suministro 100, 500, y 1500 mg (sal)/kg/día, respectivamente, demostraron pruebas de hiperplasia celular transitoria. La hiperplasia celular transitoria es una respuesta a un trauma causado por la presencia no natural de mineral en el tejido, de este modo la mineralización y la hiperplasia están estrechamente relacionadas.

Este estudio indica que la administración oral de carbonato de lantano reduce la calcificación renal.

45 La solicitud de Estados Unidos nº de serie 11/272.569 titulada "Stabilized Lanthanum Carbonate Compositions" presentada el 9 de noviembre de 2005 está publicada como el documento US 2006/0121127.

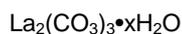
La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las descritas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior. Se pretende que dichas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

50 También se desvelan las siguientes realizaciones especiales.

1. Un procedimiento para tratar a un sujeto (1) en riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), (2) que tiene

ERC de etapa 1 a etapa 4, (3) susceptible de padecer o que padece calcificación de tejido blando asociada con ERC o (4) susceptible de padecer o que padece hiperparatiroidismo secundario, que comprende la administración por vía oral al sujeto de una composición farmacéutica que contiene como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lantano no tóxico.

- 5
2. El procedimiento de la realización 1, en el que el sujeto es un mamífero.
  3. El procedimiento de la realización 2, en el que el sujeto es un ser humano.
  4. El procedimiento de la realización 1, en el que el compuesto de lantano es una sal de lantano seleccionada de carbonato de lantano hidratado, hidroxicarbonato de lantano o cloruro de lantano.
- 10
5. El procedimiento de la realización 4, en el que el compuesto de lantano es un carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado que tiene la fórmula:



en la que x tiene un valor de 0 a 10.

6. El procedimiento de la realización 1, en el que la cantidad eficaz de lantano elemental en el compuesto de lantano es de aproximadamente 375 mg/kg/día a aproximadamente 3750 mg/kg/día.
- 15
7. El procedimiento de la realización 1, en el que el sujeto tiene al menos uno de los siguientes: un nivel de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dl, una concentración de creatinina en plasma por encima de aproximadamente 1,6 mg/dl, un nitrógeno de urea en sangre (BUN) por encima de aproximadamente 20 mg/dl, cualquier cantidad detectable de sangre en la orina, una concentración de proteína en la orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl, una concentración de albúmina en orina por encima de aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de hormona paratiroidea intacta (PTH) en sangre por encima de aproximadamente 150 pg/ml o una velocidad de filtración glomerular (GFR) por debajo de aproximadamente 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.
- 20
8. Un procedimiento para tratar a un sujeto en riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) o que tiene ERC de etapa uno a etapa cuatro, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que contiene como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lantano no tóxico.
- 25
9. El procedimiento de la realización 8, en el que se trata al sujeto para reducir o detener el progreso de la ERC.
- 30
10. Un procedimiento para tratar a un sujeto susceptible de padecer o que padece calcificación de tejido blando asociada con enfermedad renal crónica (ERC), que comprende la administración por vía oral al sujeto de una composición farmacéutica que contiene como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lantano no tóxico.
  11. El procedimiento de la realización 10, en el que el tejido blando es tejido arterial, músculo cardiaco, válvulas cardiacas, piel o una combinación de los mismos.
- 35
12. Un procedimiento para adaptar a un sujeto susceptible de padecer o que padece hiperparatiroidismo secundario, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que contiene como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lantano no tóxico.
  13. El procedimiento de la realización 12, en el que el sujeto tiene una concentración de hormona paratiroidea intacta (PTH) en la sangre por encima de 150 pg/ml.

## REIVINDICACIONES

1. Carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado no tóxico en forma de un medicamento oral para su uso en el tratamiento de un sujeto susceptible de padecer o que padece calcificación de tejido blando asociada con ERC y que está en riesgo de tener o tiene enfermedad renal crónica (ERC) de etapa uno a etapa cuatro.
- 5 2. Carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado no tóxico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto es un mamífero.
3. Carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado no tóxico de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el sujeto es un ser humano.
4. Carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado no tóxico de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo el carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado la fórmula:
- 10 
$$\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$$
en la que x tiene un valor de 0 a 10.
5. Carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado no tóxico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la cantidad eficaz de lantano elemental en el carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado es de aproximadamente 375 mg/día a aproximadamente 3750 mg/día.
- 15 6. Carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado no tóxico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto tiene al menos uno de los siguientes: un nivel de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dl, una concentración de creatinina en plasma por encima de aproximadamente 1,6 mg/dl, un nitrógeno de urea en sangre (BUN) por encima de aproximadamente 20 mg/dl, cualquier cantidad detectable de sangre en la orina, una concentración de proteína en la orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl, una concentración de albúmina en la orina por encima de aproximadamente 100 mg/dl, una concentración de hormona paratiroidea intacta (PTH) en la sangre por encima de aproximadamente 150 pg/ml o una velocidad de filtración glomerular (GFR) por debajo de aproximadamente 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- 20 7. Carbonato de lantano o carbonato de lantano hidratado no tóxicos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tejido blando es tejido arterial, músculo cardíaco, válvulas cardíacas, piel o una combinación de los mismos.