

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 635**

51 Int. Cl.:

C07C 51/42 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

A61K 31/295 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2006 E 06813544 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 1931689**

54 Título: **Citrato férrico de grado farmacéutico para uso médico**

30 Prioridad:

18.08.2005 US 206981

19.08.2005 US 709511 P

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

02.07.2015

73 Titular/es:

**PANION & BF BIOTECH INC. (100.0%)
16F, No. 3, Yuanqu Street, Nangang District
Taipei, TW**

72 Inventor/es:

**CHAN, KEITH y
TOWN, WINSTON**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 539 635 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

Citrato férrico de grado farmacéutico para uso médico

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a la preparación y el uso de compuestos férricos orgánicos de grado farmacéutico, tales como citrato férrico.

10 Antecedentes de la invención

Los compuestos que contienen hierro férrico son útiles para el tratamiento de diversos trastornos, incluso sin limitaciones, hiperfosfatemia y acidosis metabólica. Véase Hsu et al., "New Phosphate Binding Agents: Ferric Compounds", J Am Soc Nephrol, Vol.10, Páginas 1274-1280, 1999. Estudios e invenciones previas han informado el uso de compuestos férricos ligados a los fosfatos de la dieta, y tales compuestos férricos son potencialmente útiles para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal (Patente de los Estados Unidos N.º 5.753.706, 1998; Patente de los Estados Unidos N.º 6.903.235, 2005; CN 1315174, 2001; Yang W.C., et al., Nephrol. Dial. Transplant 17:265:270 (2002)). Las cantidades elevadas de fosfato en la sangre pueden ser eliminadas mediante la administración de compuestos tales como citrato férrico. Una vez en solución, el hierro férrico fija el fosfato, y los compuestos de fosfato férrico precipitan en el tracto gastrointestinal, lo cual da por resultado que se elimine efectivamente del organismo el fosfato de la dieta. También se cree que el citrato absorbido del citrato férrico es convertido en bicarbonato que corrige la acidosis metabólica, una condición común en los pacientes con insuficiencia renal.

25 La Solicitud internacional N.º PCT/US2004/004646, presentada el 18 de febrero de 2004, publicada bajo el N.º de Publicación Internacional WO2004/074444 el 2 de septiembre de 2004, describe un método para la preparación de compuestos férricos orgánicos, incluso citrato férrico, que permanecen solubles en un rango más amplio de pH que las preparaciones previamente descritas, y que presentan una gran superficie activa. No obstante, no se han descrito previamente procesos de fabricación comercial reproducibles a mayor escala con medidas de control de calidad/análisis que aseguren y/o verifiquen el cumplimiento de los estándares o las especificaciones establecidos por parte de los compuestos de citrato férrico, o férricos orgánicos de grado farmacéutico.

35 En consecuencia, existe una necesidad de un proceso reproducible a mayor escala para sintetizar compuestos férricos orgánicos o citrato férrico de grado farmacéutico para uso humano. El proceso debe permitir la producción constante de compuestos férricos orgánicos o citrato férrico del grado farmacéutico requerido.

La presente invención también describe la dosis de citrato férrico para tratar un sujeto o paciente humano o no humano que necesite el compuesto. Se exploran diferentes vías de administración.

40 Sumario de la invención

De conformidad con estos y otros objetivos de la invención, se presenta una breve síntesis de la presente invención. La siguiente síntesis pretende destacar y presentar algunos aspectos de la presente invención y se pueden haber hecho algunas simplificaciones y omisiones. Las descripciones detalladas de ejemplos de una forma de realización de preferencia, adecuadas para permitir que un experto en la técnica pueda aplicar y usar los conceptos de la invención, aparecen en secciones posteriores.

50 Una forma de realización de la invención proporciona un proceso/análisis de fabricación y control de calidad para preparar un citrato férrico de grado farmacéutico que cumpla en forma constante con las Especificaciones de liberación de fabricación establecidas. El proceso de la presente invención puede ser adaptado para producir lotes de múltiples kilogramos de citrato férrico de grado farmacéutico, y puede ser reproducido fácilmente en mayor escala para proporcionar capacidad adicional de fabricación de citrato férrico.

55 Una forma de realización ilustrativa del método de fabricación puede ser ejemplificada mediante la siguiente secuencia de pasos para preparar citrato férrico de grado farmacéutico, que comprende los pasos de: a) disolver una cantidad apropiada de cloruro férrico hexahidrato en agua para formar una solución de cloruro férrico hexahidrato; b) disolver una cantidad apropiada de NaOH en agua para formar una solución de NaOH; c) mezclar la solución de cloruro férrico hexahidrato y la solución de NaOH para formar una solución con precipitado de Fe(OH)₃; d) mantener el pH de la solución con precipitado de Fe(OH)₃ por encima de 7,0; e) aislar el precipitado de Fe(OH)₃; f) lavar el precipitado de Fe(OH)₃ tres veces con agua; g) suspender el precipitado de Fe(OH)₃ en agua; h) agregar ácido cítrico al precipitado de Fe(OH)₃ para formar una solución férrico-ácido orgánico; i) agitar y calentar la solución férrico-ácido orgánico a 90-100 °C durante 30 a 120 minutos; j) eliminar los sólidos de la solución férrico-ácido orgánico por agregado de ácido cítrico; k) dejar enfriar la solución férrico-ácido orgánico por debajo de 30 °C; l) mantener el pH de solución férrico-ácido orgánico entre 0,8-1,5; m) filtrar la solución férrico-ácido orgánico para obtener un filtrado líquido; n) mezclar acetona y el filtrado líquido para formar citrato férrico; o) aislar el citrato férrico; p) lavar el citrato férrico con acetona tres veces; y q) secar el citrato férrico.

Otra forma de realización proporciona un esquema de producción en gran escala de citrato férrico de grado farmacéutico, que comprende los pasos de: a) mezclar una cantidad apropiada de NaOH y cloruro férrico hexahidrato en un reactor adecuado para formar una suspensión de hidróxido férrico con precipitado de hidróxido férrico; b) mantener el pH de la suspensión de hidróxido férrico por encima de 7,0; c) aislar el precipitado de hidróxido férrico de la suspensión de hidróxido férrico mediante filtración por presión; d) lavar el precipitado de hidróxido férrico tres veces; e) mantener el % de Cl del precipitado de hidróxido férrico por debajo del 5 %; f) aislar el precipitado de hidróxido férrico lavado mediante filtración por presión; g) mezclar ácido cítrico con el precipitado de hidróxido férrico lavado para formar una solución férrica de ácido orgánico; h) agitar y mantener la temperatura de la solución férrica de ácido orgánico a 80 ± 5 °C durante 2 horas; i) dejar enfriar la solución férrica de ácido orgánico hasta 60 °C; j) mantener el pH de la solución férrica de ácido orgánico entre 0,8 y 1,5 y la cantidad de Fe en la solución férrica de ácido orgánico en ≥ 85 % de Fe agregado en el paso a); k) filtrar la solución férrica de ácido orgánico mediante filtración por presión para obtener un filtrado líquido; l) mezclar el filtrado líquido con acetona para obtener citrato férrico; m) aislar el citrato férrico mediante filtración por presión; n) lavar el citrato férrico con acetona; o) aislar el citrato férrico lavado mediante filtración por presión; p) secar el citrato férrico lavado en secador de lecho fluidizado; y q) mantener las impurezas orgánicas volátiles en ≤ 1000 ppm de acetona.

Aún otra forma de realización comprende diversas composiciones intermedias que pueden ser de utilidad en la preparación de citrato férrico de grado farmacéutico. Las composiciones intermedias comprendidas en la presente incluyen sólidos, líquidos o mezclas de fases múltiples. Una composición intermedia líquida que comprende el citrato férrico de grado farmacéutico puede ser una composición acuosa o una composición basada en un solvente orgánico. Una composición de fases múltiples puede incluir fases acuosas y orgánicas.

Una forma de realización adicional comprende los métodos de almacenamiento, embalaje y uso de las diversas composiciones intermedias descritas en la presente.

Una composición de uso en el tratamiento de un trastorno caracterizado por una elevada concentración de fosfato sérico, que es una composición que comprende una cantidad de citrato férrico de grado farmacéutico efectiva para reducir las concentraciones de fosfato sérico, en donde la cantidad administrada de citrato férrico de grado farmacéutico es de 2 gramos por día a 30 gramos por día, y donde el citrato férrico se puede obtener por un método que comprende los pasos de:

- a) disolver una cantidad apropiada de cloruro férrico hexahidrato en agua para formar una solución de cloruro férrico hexahidrato;
- b) disolver una cantidad apropiada de NaOH en agua para formar una solución de NaOH;
- c) mezclar la solución de cloruro férrico hexahidrato y la solución de NaOH para formar una solución con precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$;
- d) mantener el pH de la solución con precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ por encima de 7,0;
- e) aislar el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$;
- f) lavar el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ tres veces con agua;
- g) suspender el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ en agua;
- h) agregar ácido cítrico al precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ para formar una solución férrica de ácido orgánico;
- i) agitar y calentar la solución férrica de ácido orgánico a 90-100 °C durante 30 a 120 minutos;
- j) eliminar los sólidos en la solución férrica de ácido orgánico mediante agregado de ácido cítrico;
- k) dejar enfriar la solución férrica de ácido orgánico por debajo de 30 °C;
- l) mantener el pH de la solución férrica de ácido orgánico entre 0,8-1,5;
- m) filtrar la solución férrica de ácido orgánico para obtener un filtrado líquido;
- n) mezclar acetona y el filtrado líquido para formar citrato férrico,
- o) aislar el citrato férrico,
- p) lavar el citrato férrico con acetona tres veces; y

q) secar el citrato férrico.

Preferentemente, el citrato férrico está en forma administrable por vía oral.

5 Más preferentemente, la cantidad administrada es de 4 gramos por día a 15 gramos por día. Más preferentemente aún, la cantidad administrada es de 4 gramos por día a 8 gramos por día. En una forma de realización de preferencia, la cantidad administrada se selecciona de 2, 4 y 6 gramos por día. Aún más preferentemente, el citrato férrico proporciona un perfil más deseable de efectos secundarios adversos.

10 En una forma de realización preferida, la cantidad efectiva es adecuada para la administración oral a largo plazo. De preferencia, los iones férricos son liberados en el tracto gastrointestinal y entran en contacto con compuestos que contienen fosfato en el tracto gastrointestinal. Con aún mayor preferencia, el ión férrico y los compuestos contactados que contienen fosfato se combinan en una forma insoluble.

15 En una forma de realización de preferencia, se libera el citrato y puede ser absorbido en el tracto gastrointestinal.

En una forma de realización de mayor preferencia, la cantidad de citrato férrico de grado farmacéutico administrada por día es de aproximadamente 30 gramos o menos, cuando el citrato férrico de grado farmacéutico es administrado en forma de comprimido.

20 La composición farmacéuticamente útil también comprende cualquier transportador, coadyuvante, relleno o vehículo de entrega adecuado para administrar a un sujeto o paciente humano una cantidad efectiva del citrato férrico de grado farmacéutico.

25 Otras formas de realización de las composiciones farmacéuticas incluyen sólidos, líquidos o formas semisólidas, tales como geles, jarabes, masticables o pastas.

30 Un ejemplo de un método para usar las composiciones farmacéuticas incluye el tratamiento de los trastornos que resultan de la elevación de las concentraciones sanguíneas de fosfatos, es decir, hiperfosfatemia, en un sujeto o un paciente humano. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen insuficiencia renal o progresión de insuficiencia renal, mineralización de los tejidos blandos, hiperparatiroidismo, así como otras complicaciones.

Una forma de realización abarcada por la invención incluye una composición farmacéutica que comprende:

35 a) una cantidad de un compuesto férrico orgánico de grado farmacéutico efectiva para obtener una disminución de la concentración sérica de fosfato en un sujeto o paciente;

b) un transportador farmacéuticamente adecuado; y

40 en donde el compuesto férrico orgánico cumple con al menos una de las limitaciones de las Especificaciones de liberación de fabricación de la Tabla A.

45 La composición farmacéutica descrita en la presente se puede preparar por un método mostrado en la Figura 1, 2, 3 o 4. Además de estas formas de realización, las composiciones son preparadas con materiales que satisfacen al menos una de las limitaciones descritas en cada una de las especificaciones de liberación de cualquiera de las Tablas B a F pertinentes.

50 Una forma de realización adicional incluye composiciones de citrato férrico de grado farmacéutico, preparado de conformidad con métodos que comprenden los pasos de:

a) disolver una cantidad apropiada de cloruro férrico hexahidrato en agua para formar una solución de cloruro férrico hexahidrato;

55 b) disolver una cantidad apropiada de NaOH en agua para formar una solución de NaOH;

c) mezclar la solución de cloruro férrico hexahidrato y solución de NaOH para formar una solución con precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$;

60 d) mantener el pH de la solución con precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ por encima de 7,0;

e) aislar el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$;

f) lavar el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ tres veces con agua;

65 g) suspender el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ en agua;

ES 2 539 635 T3

- h) agregar ácido cítrico al precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ para formar una solución férrica de ácido orgánico;
- i) agitar y calentar la solución férrica de ácido orgánico a 90-100 °C durante 30 a 120 minutos;
- 5 j) eliminar los sólidos en la solución férrica de ácido orgánico mediante agregado de ácido cítrico;
- k) dejar enfriar la solución férrica de ácido orgánico por debajo de 30 °C;
- l) mantener el pH de la solución férrica de ácido orgánico entre 0,8-1,5;
- 10 m) filtrar la solución férrica de ácido orgánico para obtener un filtrado líquido;
- n) mezclar acetona y el filtrado líquido para formar citrato férrico;
- 15 o) aislar el citrato férrico;
- p) lavar el citrato férrico con acetona tres veces;
- q) secar el citrato férrico.
- 20 Es ventajoso poder llevar el método de preparación a mayor escala. En consecuencia, una forma de realización de un método en escala industrial es un método para la producción en gran escala de citrato férrico de grado farmacéutico que comprende los pasos de:
- 25 a) mezclar una cantidad adecuada de NaOH y cloruro férrico hexahidrato en un reactor adecuado para formar una suspensión de hidróxido férrico con precipitado de hidróxido férrico;
- b) mantener el pH de la suspensión de hidróxido férrico por encima de 7,0;
- 30 c) aislar el precipitado de hidróxido férrico de la suspensión de hidróxido férrico mediante filtración por presión;
- d) lavar el precipitado de hidróxido férrico tres veces;
- e) mantener el % de Cl en el precipitado de hidróxido férrico por debajo del 5 %;
- 35 f) aislar el precipitado de hidróxido férrico lavado mediante filtración por presión;
- g) mezclar ácido cítrico con el precipitado de hidróxido férrico lavado para formar una solución férrica de ácido orgánico;
- 40 h) agitar y mantener la temperatura de la solución férrica de ácido orgánico a 80 ± 5 °C durante 2 horas;
- i) dejar enfriar la solución férrica de ácido orgánico hasta 60 °C;
- 45 j) mantener el pH de la solución férrica de ácido orgánico entre 0,8 y 1,5, y la cantidad de Fe en la solución férrica de ácido orgánico en ≥ 85 % de Fe agregado en el paso a);
- k) filtrar la solución férrica de ácido orgánico mediante filtración por presión para obtener un filtrado líquido;
- 50 l) mezclar el filtrado líquido con acetona para obtener citrato férrico;
- m) aislar el citrato férrico mediante filtración por presión;
- n) lavar el citrato férrico con acetona;
- 55 o) aislar el citrato férrico lavado mediante filtración por presión;
- p) secar el citrato férrico lavado en secador de lecho fluidizado; y
- 60 q) mantener las impurezas orgánicas volátiles en ≤ 1000 ppm de acetona;
- y en donde el citrato férrico cumple con al menos una de las limitaciones de la especificación de liberación de fabricación de la Tabla A.
- 65 Las composiciones que incluyen citrato férrico de grado farmacéutico son adecuadas para tratar la hiperfosfatemia u otros trastornos caracterizados por concentraciones elevadas de fosfato sérico. En consecuencia, la invención

abarca el tratamiento de sujetos o pacientes con diversas enfermedades renales; p.ej., enfermedades renales de estadio terminal (ESRD), enfermedad renal crónica (CKD) u otras enfermedades renales relacionadas, o sujetos y pacientes sometidos a diálisis, pero no limitados a hemodiálisis.

5 Cabe destacar que mientras el ion férrico forma precipitados insolubles con compuestos que contienen fosfato en la luz del tracto gastrointestinal, el componente citrato es absorbido y funciona como quelante de calcio. Dado que el calcio quelado no está disponible para la formación de fosfato de calcio, la administración de citrato férrico de grado farmacéutico puede conducir a reducciones de calcio y fosfato séricos. Esto también se puede expresar como conducente a una disminución del producto calcio-fosfato sérico. Es de esperar que la reducción de calcio y fosfato
10 sérico reduzca el depósito de fosfato de calcio. El resultado final es la reversión, es decir, la solubilización o la disolución del fosfato de calcio depositado.

Se puede lograr la descalcificación de un tejido blando calcificado, p.ej., la esclerótica del ojo, mediante la administración de citrato férrico de grado farmacéutico. Es sabido entre los expertos en la técnica médica pertinente que los pacientes con enfermedad renal que reciben dosis de citrato férrico han mostrado reversión de los depósitos de calcio en el ojo. En consecuencia, una forma de realización de la invención está dirigida a la descalcificación de tejidos blandos tales como el ojo.
15

Los cálculos renales comprenden sales de calcio de ácido oxálico o fosfatos, y se forman por mecanismos similares a los descritos más arriba. En consecuencia, en otra forma de realización de la invención, el citrato férrico de grado farmacéutico proporciona un método para tratar cálculos renales, es decir, litiasis renal, al favorecer su disolución.
20

Las composiciones que incluyen citrato férrico de grado farmacéutico pueden operar de acuerdo con más de un mecanismo. Un mecanismo de acción no limitante plausible puede resultar de la fijación de ion férrico al fosfato en el tracto GI, por lo que forma un precipitado insoluble de fosfato férrico. A su vez, esto puede dar por resultado una reducción de la captación de fosfato y de los compuestos que contienen fosfato desde el tracto GI.
25

En vista de dicho mecanismo, la administración de composiciones que incluyen citrato férrico de grado farmacéutico por una vía oral está incluida en los métodos inventivos descritos.
30

Una forma de realización de la invención incluye dosis tolerables de hasta 15 gramos por día para cápsulas de citrato férrico y 30 gramos por día para comprimidos de citrato férrico.

Las composiciones que incluyen citrato férrico de grado farmacéutico pueden ser administradas por periodos variables. En algunas formas de realización, la tolerabilidad de las composiciones que incluyen citrato férrico de grado farmacéutico permite la administración a largo plazo cuando es necesario.
35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

40 De los dibujos que ilustran formas de realización específicas de la invención:

La Figura 1 es un diagrama esquemático que reseña el método general para la síntesis de citrato férrico de grado farmacéutico, incluso las medidas de control de calidad en proceso, a fin de asegurar que el producto final de citrato férrico cumple las Especificaciones de liberación de fabricación establecidos tal como se muestra en la Tabla A.
45

La Figura 2 es un diagrama esquemático que resume un método para preparar citrato férrico de grado farmacéutico de acuerdo con la invención.

La Figura 3 muestra las generalidades de los procesos de fabricación en mayor escala de citrato férrico de grado farmacéutico y de control de calidad de acuerdo con la invención.
50

La Figura 4 es un diagrama esquemático de los procesos de fabricación en mayor escala de citrato férrico de grado farmacéutico y de control de calidad de acuerdo con la invención.

La Figura 5 muestra el espectro RMN representativo de protones para un citrato férrico de grado farmacéutico de acuerdo con la invención.
55

La Figura 6 muestra el espectro FTIR representativo para el citrato férrico de grado farmacéutico de acuerdo con la invención.
60

La Figura 7 es una comparación de las tasas de disolución intrínseca a pH 1,0 y 8,0 para citrato férrico de grado farmacéutico y grado químico.

La Figura 8 es un diagrama esquemático que resume el método general para la síntesis de compuestos férricos orgánicos de grado farmacéutico, que incluye medidas de control de calidad durante el proceso, a fin de asegurar que el compuesto férrico orgánico final cumple con las Especificaciones de liberación de fabricación establecidas.
65

La Figura 9 es un resumen de los resultados clínicos para citrato férrico de grado farmacéutico.

La Figura 10 es un resumen de los datos de eficacia para citrato férrico de grado farmacéutico.

5

La Figura 11 es un resumen de los datos de seguridad provenientes de un estudio clínico.

La Figura 12 es una comparación de los perfiles de seguridad de citrato férrico de grado químico y de grado farmacéutico.

10

La Figura 13 es una comparación de los perfiles de eficacia de de citrato férrico de grado químico y de grado farmacéutico.

La Figura 14 muestra un gráfico de barras de las relaciones entre la tasa de mortalidad de los pacientes y la hiperfosfatemia.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En los dibujos se ilustran formas de realización específicas de la invención. En consecuencia, las especificaciones y los dibujos se deben considerar en sentido ilustrativo, más que restrictivo.

20

A través de toda esta solicitud, se hacen referencias a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y la última edición de la USP, USP 28.

25

La presente invención proporciona un método para preparar citrato férrico de grado farmacéutico, que comprende los pasos de: a) disolver una cantidad apropiada de cloruro férrico hexahidrato en agua para formar una solución de cloruro férrico hexahidrato; b) disolver una cantidad adecuada de NaOH en agua para formar una solución de NaOH; c) mezclar la solución de cloruro férrico hexahidrato y la solución de NaOH para formar una solución con precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$; d) mantener el pH de la solución con precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ por encima de 7,0; e) aislar el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$; f) lavar el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ tres veces con agua; g) suspender el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ en agua; h) agregar ácido cítrico al precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ para formar una solución férrica de ácido orgánico; i) agitar y calentar la solución férrica de ácido orgánico a 90-100 °C durante 30 a 120 minutos; j) eliminar los sólidos en la solución férrica de ácido orgánico por agregado de ácido cítrico; k) dejar enfriar la solución férrica de ácido orgánico por debajo de 30 °C; l) mantener el pH de la solución férrica de ácido orgánico entre 0,8-1,5; m) filtrar la solución férrica de ácido orgánico para obtener un filtrado líquido; n) mezclar acetona y filtrado líquido para formar citrato férrico; o) aislar el citrato férrico; p) lavar el citrato férrico con acetona tres veces; y q) secar el citrato férrico.

30

35

40

La presente invención proporciona un método para la producción reproducible en escala o en gran escala de citrato férrico de grado farmacéutico que comprende los pasos de: a) mezclar una cantidad adecuada de NaOH y cloruro férrico hexahidrato en un reactor adecuado para formar una suspensión de hidróxido férrico con precipitado de hidróxido férrico; b) mantener el pH de la suspensión de hidróxido férrico por encima de 7,0; c) aislar el precipitado de hidróxido férrico de la suspensión de hidróxido férrico mediante filtración por presión; d) lavar el precipitado de hidróxido férrico tres veces; e) mantener el % de Cl en el precipitado de hidróxido férrico por debajo del 5 %; f) aislar el precipitado de hidróxido férrico lavado mediante filtración por presión; g) mezclar ácido cítrico con el precipitado de hidróxido férrico lavado para formar una solución férrica de ácido orgánico; h) agitar y mantener la temperatura de la solución férrica de ácido orgánico a 80 ± 5 °C durante 2 horas; i) dejar enfriar la solución férrica de ácido orgánico hasta 60 °C; j) mantener el pH de la solución férrica de ácido orgánico entre 0,8 y 1,5 y la cantidad de Fe en la solución férrica de ácido orgánico en ≥ 85 % de Fe agregado en el paso a); k) filtrar la solución férrica de ácido orgánico mediante filtración por presión para obtener un filtrado líquido; l) mezclar el filtrado líquido con acetona para obtener citrato férrico; m) aislar el citrato férrico mediante filtración por presión; n) lavar el citrato férrico con acetona; o) aislar el citrato férrico lavado mediante filtración por presión; p) secar el citrato férrico lavado en secador de lecho fluidizado; y q) mantener las impurezas orgánicas volátiles en ≤ 1000 ppm de acetona.

45

50

En una forma de realización, el cloruro férrico hexahidrato cumple con las especificaciones de liberación tal como se muestra en la Tabla B; el ácido cítrico cumple con las especificaciones de liberación tal como se muestra en la Tabla F; el agua cumple con las especificaciones de liberación tal como se muestra en la Tabla D; la acetona cumple con las especificaciones de liberación tal como se muestra en la Tabla E; y el hidróxido de sodio cumple con las especificaciones de liberación tal como se muestra en la Tabla C.

55

En otra forma de realización, el citrato férrico se seca mediante un secador de lecho fluidizado o se seca al vacío.

60

En aún otra forma de realización, el proceso antes descrito también comprende analizar el citrato férrico respecto del cumplimiento con las especificaciones de liberación tal como se muestra en la Tabla A. En otra forma de realización, el análisis comprende realizar al menos una prueba seleccionada del grupo que consiste de: analizar la pureza del contenido de citrato férrico y citrato férrico monohidrato; analizar el contenido de ácido cítrico; analizar el contenido de sustancias relacionadas con citrato férrico detectables; analizar el contenido de ión férrico; prueba de impurezas

65

- de hierro elemental; prueba del límite de hierro ferroso; prueba de pérdida por secado; prueba de hidratación (contenido de agua por calorimetría diferencial de barrido); prueba de hidratación (contenido de agua por titulación de Karl Fischer); prueba de trazas o metales pesados (As, Ca, Cd, Cu, Fe, Hg, Na, Pb, Sr, Zn); prueba de límite de ácido oxálico; identificación A para prueba de sales férricas; identificación B por prueba FTIR; prueba de sustancias insolubles; prueba de límite de amonio; prueba de límite de cloruro; prueba de límite de nitrato; prueba de límite de tartrato; prueba de residuo por ignición; prueba de impurezas orgánicas volátiles; y prueba de microbios, mohos y levaduras.
- 5
- La presente invención proporciona un citrato férrico de grado farmacéutico preparado de conformidad con los métodos descritos más arriba, en donde el citrato férrico produce el pico que se muestra en la Figura 6 cuando se somete a análisis de espectroscopia RMN.
- 10
- La presente invención proporciona un citrato férrico de grado farmacéutico preparado de conformidad con los métodos descritos más arriba, en donde el citrato férrico posee las tasas de disolución que se muestran en la Figura 8.
- 15
- La presente invención proporciona un citrato férrico de grado farmacéutico preparado de conformidad con los métodos descritos más arriba, en donde el citrato férrico produce los datos de espectro tal como se muestra en la Figura 7 cuando se somete a análisis de espectro por espectrometría infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).
- 20
- La presente invención proporciona un citrato férrico de grado farmacéutico preparado por el proceso que comprende los pasos mostrados en la Figura 1-4.
- El uso también puede incluir al menos la dependencia parcial de la reducción de las concentraciones séricas de iones de calcio y fosfato.
- 25
- Los usos especificados más arriba se pueden aplicar a tejidos blandos tales como un vaso sanguíneo o un ojo.
- Los usos especificados pueden ser efectuados mediante administración por tiempo prolongado.
- 30
- La invención permite lograr los usos antes mencionados, en donde el uso se acompaña por menos efectos secundarios adversos gastrointestinales que si la composición comprendiera citrato férrico de grado químico.
- La invención también proporciona un método para tratar un trastorno caracterizado por una concentración sérica elevada de fosfato que comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición que comprende citrato férrico de grado farmacéutico.
- 35
- La invención también proporciona el método en donde una cantidad efectiva de citrato férrico de grado farmacéutico se administra en la forma de un comprimido, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una gragea, un gránulo, una pastilla, una píldora, un líquido, elixir o un jarabe.
- 40
- En algunas formas de realización, el método puede proporcionar una cantidad efectiva diaria de 2, 4, 6 o 8 gramos.
- En general, la hiperfosfatemia es prevalente en pacientes con insuficiencia renal crónica y en pacientes sometidos a diálisis. También hay evidencias que indican que las concentraciones séricas elevadas de fósforo, producto de calcio-fósforo (CaxP) y hormona paratiroidea (PTH) contribuyen a incidencias incrementadas de calcificación vascular, visceral, vascular periférica y tejidos blandos en pacientes con enfermedades renales.
- 45
- El fósforo ejerce un impacto negativo sobre la calcificación vascular por participación directa en el CaxP, e indirecta sobre la patogenia y la progresión de hipertiroidismo. El calcio y el fósforo séricos son metaestables en circunstancias normales, lo cual significa que sus concentraciones no son suficientes para producir precipitación espontánea. No obstante, una vez iniciado el proceso de calcificación, las concentraciones son suficientes para sostener la proliferación de cristales.
- 50
- Las evidencias disponibles confirman una elevada prevalencia de enfermedad vascular subyacente y enfermedad cardiaca estructural en pacientes con insuficiencia renal crónica severa. Estas lesiones estructurales quedan entonces expuestas a elevaciones séricas de fósforo, CaxP y PTH(1).
- 55
- Los factores que se consideran probables contribuyentes en las elevaciones séricas de fósforo y CaxP incluyen la administración de fijadores de fósforo que contienen calcio. Los fijadores de fósforo que contienen calcio, tales como acetato de calcio, se prescriben a muchos pacientes nuevos sometidos a hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (PD), con lo que se proporciona una gran fuente de calcio exógeno al tracto GI.
- 60
- La calcificación también se extiende más allá de los pacientes con enfermedad renal y pueden incluir a cualquier persona mayor de 40 años. Mientras que la principal causa de muerte en los Estados Unidos es infarto agudo de
- 65

miocardio y apoplejía, la hipercolesterolemia contribuye solo al 15 % de las muertes en esta categoría, y el 85 % es causado por calcificación ventricular.

- 5 Se ha demostrado que las anomalías de las concentraciones séricas de fósforo, Caxp y PTH pueden dar por resultado calcificación vascular, visceral y/o de tejidos blandos. Por ejemplo, las calcificaciones de miocardio, arterias coronarias y córnea pueden conducir al desarrollo de diversas complicaciones clínicamente significativas que incluyen isquemia de miocardio, infarto de miocardio, deterioro de la función del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia de las válvulas cardíacas y ceguera.
- 10 En consecuencia, existe una necesidad de métodos para manejar o reducir el fósforo sérico como medio para tratar numerosos trastornos médicos. El método incluye la administración de un fijador de fosfato que no afecte adversamente las concentraciones séricas de calcio y no cause efectos secundarios tóxicos en el paciente.

EJEMPLOS

- 15 En ejemplos que pretenden ilustrar las formas de realización de la invención:

Ejemplo 1. Método general para la síntesis de citrato férrico de grado farmacéutico

- 20 En referencia a la Figura 1, que muestra un método general de síntesis del citrato férrico de grado farmacéutico de acuerdo con la invención, el diagrama de flujo muestra la implementación de medidas de control de calidad en etapas seleccionadas del proceso de síntesis, a fin de asegurar que el producto final de citrato férrico cumple con las Especificaciones de liberación de fabricación tal como se muestra en la Tabla A o en cualquier Especificación de liberación de fabricación establecido para citrato férrico de grado farmacéutico que haya sido aprobado o sea
- 25 adecuado para uso humano. Se pueden usar o incorporar otras medidas de control de calidad o procedimientos que sean fácilmente aparentes para los expertos en la técnica, en el proceso de síntesis de grado farmacéutico, a fin de mantener la calidad y la pureza del producto final, e incrementar la eficiencia y el rendimiento del proceso de síntesis. Véase, por ejemplo, QC10 y QC11 en la Figura 1.

- 30 Los ejemplos de medidas de control de calidad empleados en el proceso de síntesis incluyen: (QC4) mantener el pH de la suspensión de hidróxido férrico por encima de 7,0; (QC5) mantener el % de Cl en el precipitado de hidróxido férrico por debajo del 5 %; (QC7) mantener el pH de la mezcla entre 0,8-1,5 y el Fe en la mezcla ≥ 85 % de Fe total agregado después de agregar ácido cítrico al precipitado de hidróxido férrico; y (QC9) mantener la concentración de acetona en ≤ 1000 ppm durante la etapa de secado.

- 35 En una forma de realización, las materias primas, es decir, cloruro férrico, agua desionizada, ácido cítrico, acetona, hidróxido de sodio, deben cumplir con las especificaciones de liberación, tales como las dispuestas en la Tabla B-F, antes de poder ser usadas en el proceso de síntesis. Véase Figura 1, QC1-QC3, QC6 y QC8.

- 40 Ejemplo 1A. Método general para la síntesis de compuestos férricos orgánicos de grado farmacéutico

- En referencia a la Figura 10, que muestra un método general de síntesis de los compuestos férricos orgánicos de grado farmacéutico de acuerdo con la invención, el diagrama de flujo muestra la implementación de medidas de control de calidad en etapas seleccionadas del proceso de síntesis, a fin de asegurar que el producto final de citrato
- 45 férrico cumple con las Especificaciones de liberación de fabricación establecidas para compuestos férricos orgánicos de grado farmacéutico que han sido aprobados o son adecuados para uso humano. Se pueden usar o incorporar otras medidas o procedimientos de control de calidad, que sean fácilmente aparentes para los expertos en la técnica, en el proceso de síntesis de grado farmacéutico, a fin de mantener la calidad y la pureza del producto final, e incrementar la eficiencia y el rendimiento del proceso de síntesis. Véase, por ejemplo, QC10A y QC11A en la
- 50 Figura 10.

- Los ejemplos de medidas de control de calidad empleados en el proceso de síntesis incluyen: los ejemplos de medidas de control de calidad empleados en el proceso de síntesis incluyen: (QC4) mantener el pH de la suspensión de hidróxido férrico por encima de 7,0; (QC5) mantener el % de Cl en el precipitado de hidróxido férrico por debajo
- 55 del 5 %; (QC7) mantener el pH de la mezcla entre 0,8-1,5 y el Fe en la mezcla ≥ 85 % de Fe total agregado después de agregar ácido cítrico al precipitado de hidróxido férrico; y (QC9) mantener la concentración de acetona en ≤ 1000 ppm durante la etapa de secado.

- En una forma de realización, las materias primas, es decir, sal férrica de hierro, agua desionizada, ácido orgánico, solvente orgánico, hidróxido de metal alcalino, deben cumplir con las especificaciones de liberación antes de poder ser usadas en el proceso de síntesis. Véase Figura 1, QC1A-QC3A, QC6A y QC8A. El ácido orgánico puede comprender ácido cítrico, ácido acético, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico o cualquier otro ácido orgánico adecuado. El solvente orgánico puede comprender etanol, metanol, butanol, acetona, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano o cualquier otro solvente orgánico adecuado.

- 65 Ejemplo 2. Perfil de solubilidad de compuestos férricos orgánicos de conformidad con la invención

Los compuestos férricos orgánicos producidos de conformidad con los métodos antes escritos son más solubles que los compuestos férricos orgánicos disponibles en el comercio, para un rango de niveles de pH más amplio. Se cree que este incremento de solubilidad de los compuestos férricos orgánicos de la presente invención es el resultado de la singular superficie activa significativamente mayor de los compuestos férricos orgánicos de la presente invención. Por ejemplo, a pH 8,0, la tasa de disolución intrínseca de citrato férrico de la presente invención es 3,08 veces superior a la del citrato férrico disponible en el comercio. Véase Tabla 1.

Las tasas de disolución intrínsecas del citrato férrico disponible en el comercio se compararon con el citrato férrico de la presente invención. La tasa de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de sustancias puras en condiciones de superficie constante. La tasa de disolución y la biodisponibilidad de una sustancia farmacológica se ve influenciada por sus propiedades de estado sólido: cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación, solvatación, tamaño de partículas y superficie de partículas. La tasa de disolución intrínseca medida depende de estas propiedades de estado sólido y por lo general está determinada por la exposición de una superficie constante de un material a un medio de disolución apropiado mientras se mantienen constantes la temperatura, la tasa de agitación y el pH. Las tasas de disolución intrínsecas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Tasas de disolución intrínsecas de citrato férrico a 37 °C en soluciones de pH 8

Muestra	Tasa de agregado de acetona (mL/min)	Tasas de disolución intrínsecas (mg/cm ² /min)	Tasas medias de disolución intrínsecas (mg/cm ² /min)
RFS-12 (sigma/disponible en el comercio)	10,0	0,83	0,83
STM-134 (material de referencia)	10,0	1,88	3,08
PAN031203A (lote experimental 1)	10,0	3,82	
PAN031203B (lote experimental 2)	10,0	4,00	
PAN031203C (lote experimental 3)	9,5	2,68	
PAN031203D (lote experimental 4)	40	2,95	
PAN031203E (lote experimental 5)	4,4	3,13	

Por ejemplo, la superficie activa BET del citrato férrico de la presente invención es al menos 16 veces mayor que el citrato férrico disponible en el comercio. Véase Tabla 2.

El análisis de la superficie activa se basa en la teoría BET que describe el fenómeno de masa e interacción de energía, y de cambio de fase durante la adsorción de gas sobre superficies sólidas y en espacios de poros. En la medición de superficies activas BET, se determina el volumen de una monocapa de gas que permite determinar la superficie de la muestra a partir de la superficie ocupada por una única capa de moléculas de gas adsorbido. La Tabla 2 es una comparación de la superficie activa del citrato férrico de la presente invención, comparado con la superficie activa de los compuestos de citrato férrico disponibles en el comercio.

Tabla 2. Superficie activa BET de diversas formas de citrato férrico

Muestra	Tasas medias de disolución (mg/cm ² /min)	Superficie activa BET
RFS-12-1 (sigma/disponible en el comercio)	0,76	0,61
RFS-12-2 (sigma/disponible en el comercio)		
STM-134-1 (material de referencia 1)	2,47	16,17
STM-134-2 (material de referencia 2)		
STM-182-1 (500 g de lote 1 de escala de laboratorio)	2,61	19,85
STM-182-2 (500 g de lote 2 de escala de laboratorio)		

Ejemplo 3. Uso de compuestos férricos orgánicos de conformidad con la invención en el tratamiento de trastornos

Los compuestos férricos orgánicos producidos de conformidad con los métodos descritos con anterioridad son útiles en el tratamiento de hiperfosfatemia, acidosis metabólica y cualquier otro trastorno que responda a la terapia con compuestos férricos orgánicos. Dado que los compuestos férricos orgánicos de la presente invención son más solubles que los compuestos férricos orgánicos disponibles en el comercio, se pueden usar cantidades menores de los compuestos férricos orgánicos de la presente invención para el tratamiento efectivo de pacientes que sufren de tales trastornos.

La mayor solubilidad acuosa es particularmente relevante para el uso de los compuestos férricos orgánicos de la presente invención en el tratamiento de trastornos que responden a la terapia con compuestos férricos orgánicos. Dado que los compuestos férricos orgánicos de la presente invención son más solubles, serán más efectivos cuando se administran por vía oral, por lo que se pueden administrar en dosis más bajas. Los compuestos férricos orgánicos de la presente invención son más solubles en un rango más amplio de pH que los compuestos férricos orgánicos disponibles en el comercio; en consecuencia, los compuestos férricos orgánicos de la presente invención pueden ser más efectivos por ser solubles en el intestino delgado.

Por ejemplo, en un experimento que simula la condición alcalina en el intestino delgado, el citrato férrico de la presente invención mostró mejor tasa de disolución que el citrato férrico disponible en el comercio. Se ha sugerido que el citrato férrico de la presente invención puede ser más efectivo por ser más soluble en el intestino delgado. Véase Tabla 1. Como resultado, los pacientes pueden tomar menores dosis de medicación con incidencias más bajas de efectos secundarios.

En una forma de realización de la invención, el citrato férrico de la presente invención tiene una tasa de solubilidad acuosa significativamente mayor en condiciones fisiológicas que las formas de citrato férrico disponibles en el comercio, y en consecuencia se cree que el citrato férrico de la presente invención proporciona una significativa mejoría del uso efectivo por vía oral de citrato férrico en una dosis reducida. Al reducir la dosis efectiva oral de citrato férrico, se cree que el citrato férrico de la presente invención proporcionará una menor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales ulcerativos asociados con los compuestos de citrato férrico disponibles en el comercio. Además, se cree que la tasa incrementada de disolución del citrato férrico de la presente invención proporcionará un inicio de acción más rápido en la fijación del fosfato de la dieta.

Los compuestos férricos orgánicos de la presente invención se pueden administrar de numerosas formas, incluso formas administrables por vía oral, los cuales pueden comprender los compuestos férricos orgánicos de la presente invención, solos o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. La forma administrable por vía oral incluye, sin limitaciones, un comprimido, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, un gránulo, una gragea, una píldora, un líquido, un elixir o un jarabe. La composición puede ser administrada a seres humanos u otros animales que padecen enfermedades que responden a la terapia del compuesto férrico orgánico.

Ejemplo 4. Método para fabricar un citrato férrico de grado farmacéutico

La presente invención describe un proceso para fabricar citrato férrico de grado farmacéutico adecuado como ingrediente farmacéutico activo para uso humano. En la Figura 1 se muestra un resumen del Diagrama de Flujo de la Fabricación de citrato férrico. Para un ejemplo específico, se produce citrato férrico de grado farmacéutico mediante el procedimiento descrito a continuación. Véase también Figura 2.

4.1. Preparación de solución de cloruro férrico

- Pesar 550 g de cloruro férrico hexahidrato (corregir para pureza CoA) en un matraz de 1 L.
- Transferir el cloruro férrico hexahidrato en un frasco de Erlenmeyer de 4 L.
- Medir 1,1 L de agua desionizada mediante una probeta graduada. Usar una pequeña porción del agua desionizada para enjuagar el matraz y transferir el agua al frasco de Erlenmeyer de 4 L. Transferir el agua restante al frasco de Erlenmeyer.
- Agitar la solución con una barra agitadora magnética hasta lograr disolución completa. La solución es de color amarillo oscuro a marrón oscuro.

4.2. Preparación de solución de hidróxido de sodio

- Pesar 244 g de hidróxido de sodio (corregir para pureza de CoA) en un matraz de 500 mL.
- Transferir el hidróxido de sodio en un frasco de Erlenmeyer de 2 L.

- Medir 1,1 L de agua desionizada mediante una probeta graduada. Usar una pequeña porción del agua desionizada para enjuagar el matraz y transferir el agua al frasco de Erlenmeyer de 4 L. Transferir el agua restante al frasco de Erlenmeyer lentamente.
- 5
- En una campana extractora de humo, agitar la solución mediante una barra agitadora mientras se agrega el agua y agitar hasta lograr disolución completa. La solución es límpida e incolora.
 - Enfriar la solución hasta por debajo de 30 °C mediante un baño de agua.
- 10
- 4.3. Preparación de intermediario de hidróxido férrico
- Colocar una barra agitadora magnética en la solución de cloruro férrico y colocar el frasco en un baño de agua. Colocar en una placa agitadora y encender la placa agitadora a baja velocidad.
- 15
- Agregar lentamente la solución de hidróxido de sodio a la solución de cloruro férrico (a una tasa inferior a 20 mL/min) mediante un embudo de adición y controlar la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 40 °C mediante el baño de agua y la tasa de adición de hidróxido de sodio.
- 20
- Continuar enfriando la mezcla marrón viscosa hasta por debajo de 30 °C mediante el baño de agua.
 - El pH final debe ser superior a 7. Usar un volumen adecuado de solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M para corregir el pH si no es superior a 7. Medir y registrar el pH final. Se forma un precipitado marrón oscuro de hidróxido férrico.
- 25
- De ser necesario, enfriar la mezcla marrón viscosa por debajo de 30 °C mediante el baño de agua fría y filtrar la suspensión de hidróxido férrico a través de un filtro de acero inoxidable de 1 mm para romper los precipitados grandes.
- 30
- Transferir cantidades iguales de la suspensión de hidróxido férrico en cuatro contenedores de centrifuga de 500 mL. Equilibrar el peso de cada contenedor de centrifuga mediante una balanza de carga superior antes de centrifugar.
 - Centrifugar la suspensión de hidróxido férrico a 1500 rpm y 25±5 °C durante 5 minutos. Descartar el sobrenadante.
- 35
- Medir 2,5 L de agua desionizada mediante una probeta graduada y usar aproximadamente 1 L de agua para resuspender el precipitado de hidróxido férrico de los contenedores de centrifuga,
 - Transferir la suspensión de hidróxido férrico en un frasco de Erlenmeyer de 4 L con un filtro de acero inoxidable de 1 mm sobre un embudo de vidrio. Usar el remanente de 1,5 L de agua desionizada para enjuagar los contenedores y lavar el precipitado retenido en el filtro de acero inoxidable.
- 40
- Lavar el precipitado dos veces más por repetición de los pasos que comienzan con "Transferir cantidades iguales..."
- 45
- Después del tercer lavado, recuperar el precipitado por repetición de los pasos que comienzan con "Transferir cantidades iguales..." y terminan con "centrifugar la suspensión de hidróxido férrico..."
 - Resuspender el precipitado en 150 mL de agua desionizada.
- 50
- 4.4. Preparación de citrato férrico
- Homogenizar el precipitado de hidróxido férrico mediante un agitador mecánico durante 5 min en un frasco de Erlenmeyer de 2 L.
- 55
- Pesar 490 g de ácido cítrico (corregir para pureza CoA) en un matraz de 500 mL.
 - Colocar una barra agitadora en el frasco de Erlenmeyer de 2 L en un baño de aceite y agitar a gran velocidad.
 - Agregar el ácido cítrico a la suspensión de hidróxido férrico.
- 60
- Agitar la solución durante 30 minutos.
- 65
- Calentar la mezcla a 90 - 100 °C (en baño de aceite) hasta que el color cambia de naranja-marrón a marrón negruzco límpido (durante 30 a 120 min) o hasta lograr la disolución del precipitado de hidróxido férrico.

ES 2 539 635 T3

- Tomar una alícuota de 1 mL de la mezcla de reacción en un tubo de ensayo de vidrio de 6 mL y centrifugar a 1500 rpm y 25 ± 5 °C durante 5 minutos. Si no se observa precipitado, proceder al próximo paso. Si se observa algo de precipitado, agregar 10 a 34 g de ácido cítrico a la mezcla y continuar el calentamiento durante 10 a 30 min.
- 5 • Terminar el calentamiento y enfriar la mezcla por debajo de 30 °C. Medir el pH de la mezcla de reacción; debe ser un pH de 0,8 a 1,5.
- Transferir cantidades iguales de la mezcla de reacción en cuatro contenedores de centrifuga de 500 mL y equilibrar el peso de cada contenedor mediante una balanza de carga superior.
- 10 • Centrifugar la mezcla de reacción a 1500 rpm y 25 ± 5 °C durante 5 minutos. Transferir y reunir todos los sobrenadantes de citrato férrico en un frasco de Erlenmeyer de 4 L.
- Repetir los dos pasos anteriores para toda la mezcla de reacción de citrato férrico.
- 15 • Colocar la mitad del sobrenadante de citrato férrico en un frasco de Erlenmeyer de 4 L y agitar con una barra agitadora magnética a alta velocidad.
- Agregar lentamente (durante más de 20 min) 3,5 L de acetona (volumen exacto de acetona calculado como cinco veces el volumen del sobrenadante) y agitar durante otros 10 min. Se forma un precipitado color beige claro.
- 20 • Transferir la suspensión a cuatro contenedores de centrifuga de 500 mL y equilibrar el peso de cada contenedor balance mediante una balanza de carga superior.
- 25 • Centrifugar la suspensión de citrato férrico a 1500 rpm y 25 ± 5 °C durante 5 minutos.
- Transferir y reunir el precipitado de citrato férrico en un frasco de Erlenmeyer de 4 L limpio.
- Repetir los anteriores 4 pasos con la segunda mitad del sobrenadante de citrato férrico.
- 30 • Juntar la totalidad del precipitado de citrato férrico, agregar 1,4 L de acetona y agitar durante 5 min.
- Transferir la suspensión a cuatro contenedores de centrifuga de 500 mL y equilibrar el peso de cada contenedor mediante una balanza de carga superior.
- 35 • Centrifugar la suspensión a 1500 rpm y 25 ± 5 °C durante 5 minutos.
- Repetir los dos pasos anteriores hasta centrifugar toda la suspensión.
- 40 • Transferir y juntar la totalidad del precipitado de citrato férrico en un frasco de Erlenmeyer de 4 L limpio.
- Repetir los 5 pasos anteriores dos veces más (total de 3 lavados).
- Rotular y pesar las bandejas de secado, y registrar el peso.
- 45 • Transferir el precipitado de citrato férrico en las placas de secado y secar a temperatura ambiente (25 ± 5 °C) durante 16 horas.
- Colocar las placas de secado con el precipitado en un horno de vacío y secar a temperatura ambiente (25 ± 5 °C) y al vacío (aproximadamente 20 mm Hg) durante 8 a 16 horas (hasta que el material parece listo para moler).
- 50 • Reducir el tamaño de partículas del citrato férrico en un mortero y mano de porcelana.
- Colocar el polvo de citrato férrico en un horno de vacío, y secar a temperatura ambiente (25 ± 5 °C) y en vacío (aproximadamente 20 mm Hg) durante 8 a 24 horas, hasta que el material aparece listo para el tamizado.
- 55 • Reducir finamente el tamaño de las partículas de citrato férrico en un mortero y mano. Cernir el polvo de citrato férrico a través de un tamiz de malla tamaño 45 (355 micrones).
- 60 • Transferir el polvo de citrato férrico a bandejas de secado y colocar las bandejas en un horno para secar a 25 ± 5 °C y con alto vacío hasta que el material aparece seco (20 a 48 horas).
- Transferir el polvo a contenedores plásticos de color ámbar ya pesados.
- 65 • Rotular y almacenar los contenedores a temperatura ambiente, y resguardados de la luz.

Ejemplo 5. Método para la fabricación en mayor escala de citrato férrico de grado farmacéutico

La presente invención proporciona una fabricación de citrato férrico de grado farmacéutico que puede ser reproducida en escala. De preferencia, el proceso de fabricación de citrato férrico es capaz de producir lotes de al menos 125 kg de citrato férrico de grado farmacéutico. En la Figura 3 se muestra un resumen de la fabricación de citrato férrico. Los detalles de la síntesis de citrato férrico se muestran en la Figura 4.

El proceso de fabricación puede ser reproducida en escala también emplea un secador de lecho fluidizado para secar el citrato férrico húmedo y para lograr las especificaciones de liberación para impurezas orgánicas volátiles. Véase Tabla A para las Especificaciones de liberación de fabricación de citrato férrico de grado farmacéutico.

Ejemplo 6. Un citrato férrico de grado farmacéutico

La presente invención proporciona un citrato férrico de grado farmacéutico que cumple con las Especificaciones de liberación de fabricación tal como se muestra más adelante en la Tabla A. Se puede preparar el citrato férrico de grado farmacéutico de pureza y calidad constante mediante un proceso de fabricación de la presente invención. Véase en las Figuras 1-4 el diagrama esquemático de la fabricación del citrato férrico y del proceso de control de calidad. La fabricación de citrato férrico y el proceso de control de calidad se pueden reproducir en escala fácilmente, para producir tamaños de lotes de muchos kilogramos o fabricación en gran escala.

Tabla A. Especificaciones de liberación de fabricación para citrato férrico de grado farmacéutico

Elemento de prueba	Método	Límite de especificaciones
Aspecto	Visual	Polvo marrón claro a beige
Pureza del citrato férrico en estado sólido	Calculado sobre la base de cuantificación y perfil por inyección de flujo por LC/MS, de conformidad con USP 25 <621>, <731>, <1086>, <736>	NLT 90 % p/p sobre base anhidra
Análisis del contenido de sustancias no relacionadas con el citrato férrico en estado de solución	Perfil por inyección de flujo por LC/MS, de conformidad con USP 25 <621>, <731>, <1086>, <736>	Corrida e informe como % p/p sobre base anhidra (adjuntar resumen de tabla)
Análisis de la pureza del contenido del aducto de citrato férrico y agua en estado de solución	Cuantificación por inyección de flujo por LC/MS, de conformidad con USP 25 <621>, <731>, <1086>, <736>	NLT 70 % p/p sobre base anhidra
Análisis del contenido de sustancias relacionadas con ácido cítrico en estado de solución	Cuantificación por inyección de flujo por LC/MS, de conformidad con USP 25 <621>, <731>, <1086>, <736>	NLT 70 % p/p sobre base anhidra
Análisis del contenido de otras sustancias relacionadas con citrato férrico en estado de solución (salvo ácido cítrico)	Perfil por inyección de flujo por LC/MS, de conformidad con USP 25 <621>, <731>, <1086>, <736>	Corrida e informe como % p/p sobre base anhidra (adjuntar resumen de tabla)
Análisis del contenido de hierro férrico	De conformidad con el análisis de sulfato férrico de USP 25	NLT 16 % p/p sobre la base del peso fresco
Límite de hierro ferroso	Método gravimétrico que utiliza ferricianuro de potasio, sobre la base de USP 25 <191>	NMT 1 % p/p sobre la base del peso fresco
Pérdida por secado	USP 25 <731>	NMT 20 %
Hidrato (contenido de agua)	Determinación de agua por titulación de Karl Fisher en USP 25 <921> (titulación directa)	NMT 20 %
Identificación	Método A: basado en sal férrica USP 25 <191>	Precipitado azul oscuro con $K_4Fe(CN)_6$ TS; ppt marrón rojizo con exceso de NaOH 1N; color rojo oscuro no destruido por ácidos minerales, con NH_4SCN TS La solución de muestra da color rojo claro con piridina y anhídrido acético
Límite de cloruro	Sobre la base de los procedimientos de sulfato férrico de USP 25	NMT 5 %
Residuo de ignición	USP 25 <281> modificada	Corrida e informe

ES 2 539 635 T3

Impurezas orgánicas volátiles	Basado sobre USP 25 <467>	No más de 1000 ppm de acetona
Límite de sustancias insolubles en ácidos	Determinación gravimétrica de sulfato férrico, basada en USP 25	No más del 0,02 % p/p sobre la base del peso fresco
Trazas/metales pesados	Método de USP 25 <231> o equivalente ICP para Zn, Cu, Sr, Ca, Na GFAAS para As	As < 0,3 ppm Otros: correr e informar
Plomo, cadmio	ICP-MS	Pb < 5 ppm Cd < 2 ppm
Mercurio	Vapor frío/AA	Hg < 0,3 ppm
Contenido total de hierro	ICP	NLT 16 % p/p sobre base de peso fresco
Microbios/Mohos y levaduras	Método USP <61> Salmonella E. coli Coliformes Recuento total de aerobios Total combinado de mohos y levaduras	Salmonella = negativo E. coli = negativo Coliformes < 3 ufc/g Recuento total de aerobios < 10 ufc/g Total combinado de mohos y levaduras < 20 ufc/g

Ejemplo 7. Pruebas de especificaciones de liberación de materias primas

Tabla B. Especificaciones de liberación de cloruro férrico hexahidrato

5

Elemento de prueba	Método	Límite de especificaciones
Aspecto	Visual	Polvo, cristales o trozos de amarillo a amarillo parduzco
Identificación – sales férricas	USP 25 <191>	Da precipitado azul oscuro con ferrocianuro de potasio TS Forma precipitado marrón rojizo con exceso de NaOH 1N Color rojo oscuro con tiocianato de amonio TS, y color no destruido por ácidos minerales diluidos
Identificación - cloruro	USP 25 <191>	Con nitrato de plata TS 0,1N, la solución acuosa de cloruro férrico da precipitado blanco sucio que es insoluble en ácido nítrico, pero soluble en un ligero exceso de hidróxido de amonio 6N
Metales pesados	ICP-MS	As < 0,1 ppm Cd < 0,1 ppm Hg < 0,1 ppm Pb < 0,1 ppm
Análisis – Hierro férrico	USO 25, análisis de sulfato férrico, p. 2303	>18 %

Tabla C. Especificaciones de liberación de hidróxido de sodio

Elemento de prueba	Método	Límite de especificaciones
Aspecto	Visual	Bolitas blancas inodoras
Identificación - sodio	USP 25 <191>	No se forma precipitado con carbonato de potasio Se forma un precipitado denso con piroantimoniato de potasio Llama de intenso color amarillo a no luminosa

10 Tabla D. Especificaciones de liberación de agua desionizada

Elemento de prueba	Método	Límite de especificaciones
Aspecto	Visual	Límpida, incolora e inodora
Barrido de minerales	ICP-MS	As < 0,001 mL/L Cd < 0,0002 mL/L Pb < 0,001 mL/L Hg < 0,02 µg/L
Total de carbono orgánico	Método estándar para el análisis de agua y aguas servidas, 20° edición	< 1 mg/L
Dureza total	Método estándar para el análisis de agua y aguas servidas, 20° edición	< 4 mg/L
Recuento total en placa	Método de USP 25 <61>	< 10 ufc

ES 2 539 635 T3

Recuento total de coliformes	Método de USP 25 <61>	< 3 ufc
------------------------------	-----------------------	---------

Tabla E. Especificaciones de liberación de acetona

Elemento de prueba	Método	Límite de especificaciones
Aspecto	Visual	Líquido límpido, incoloro
Identificación acetona	USP 25 p. 2502, FTIR	La absorción IR de una película delgada entre placas de KBr exhibe una banda intensa en aprox. 5,8 µm; una región intensa de absorción entre 6,8 y 7,5 µm, con máxima en aprox. 7,0 y 7,3 µm; una máxima intensa en aprox. 8,2 µm; y una máxima débil en aprox. 9,2 y 11,0 µm.
Análisis	Del Certificado de análisis del fabricante (de preferencia, el resultado del método GC	NLT 99,5 %
Aldehído (como HCHO)	Del Certificado de análisis del fabricante	NMT 0,002 %
Alcohol isopropílico	Del Certificado de análisis del fabricante	NMT 0,05 %
Metanol	Del Certificado de análisis del fabricante	NMT 0,05 %
Residuo de evaporación	Del Certificado de análisis del fabricante	NMT 5 ppm
Ácidos	Del Certificado de análisis del fabricante (resultado de la prueba titrimétrica)	NMT 0,0003 mEq
Bases	Del Certificado de análisis del fabricante (resultado de la prueba titrimétrica)	NMT 0,0006 mEq
Agua	Del Certificado de análisis del fabricante	NMT 2 %
Sustancias insolubles	Del Certificado de análisis del fabricante o filtrado a través de un filtro ≤0,45 µm	Filtrado a través de un filtro ≤0,45 µm

5 Tabla F. Especificación de liberación de ácido cítrico

Elemento de prueba	Método	Límite de especificaciones
Aspecto	Visual	Cristales o polvo blancos o incoloros
Identificación - citrato	USP 25 <191>	Se produce un color rojo claro

Ejemplo 8. Métodos de prueba de liberación de fabricación de producto final

- 10 Las siguientes pruebas se realizan para asegurar que la preparación del producto final citrato férrico de conformidad con el método o el proceso de la presente invención cumple con las Especificaciones de liberación de fabricación establecidas tal como se muestra en la Tabla A. Las Especificaciones de liberación y de fabricación pueden ser modificadas o revisadas fácilmente por un experto en la técnica, siguiendo las enseñanzas de la presente invención para mejorar la pureza y la seguridad del citrato férrico de grado farmacéutico para uso humano.
- 15 a) Sobre la base de USP 25 <191> Método gravimétrico que usa ferricianuro de potasio, p. 1918 – Límite de hierro ferroso en citrato férrico
- b) Sobre la base de USP 25, análisis de sulfato férrico, p. 728 – Límite de cloruro en citrato férrico
- 20 c) Sobre la base de USP 25, análisis de sulfato férrico, p. 728 – Límite de sustancias insolubles en ácido, en citrato férrico
- d) Sobre la base de USP 25, análisis de sulfato férrico, p. 728 – Análisis del contenido de hierro férrico en citrato
- 25 férrico
- e) Sobre la base de USP 25 <467> - Determinación de acetona en muestras de citrato férrico por Headspace GCIFID
- 30 f) Sobre la base de USP 25 <191> Sales férricas; Citrato, p. 1918 -Identificación de citrato férrico

g) Sobre la base de USP 25 <621>, p. 1988-1995, <731>, <1086>, p. 2157-2159, <736>, p. 2029-2033 - Cuantificación y perfil de citrato férrico y sustancias relacionadas por inyección de flujo de LCMS

h) USP 25 <731> Pérdida por secado

5 i) USP 25 <921> Determinación de agua, Método la (Titulación directa)

j) ICP para Zn, Cu, Sr, Ca, Na y hierro total

10 k) GFAAS para As

l) ICP-MS para plomo y cadmio

15 m) Vapor frío/AA para mercurio

n) Residuo de ignición

o) Microbios/mohos y levaduras

20 Ejemplo 9 Métodos de uso y prueba de citrato férrico de grado farmacéutico en pacientes *in vivo*

A. Manipulación y formas de composiciones de prueba

25 El citrato férrico se proporciona en cápsulas de 500 mg, mientras que el placebo se proporciona en cápsulas de aspecto idéntico (indistinguible de las que contienen el fármaco activo); las cápsulas de placebo contienen sorbitol y colorante para igualar el color del polvo de las cápsulas activas. Las vainas de las cápsulas de placebo serán idénticas a las vainas de las cápsulas activas.

Almacenamiento

30 Todos los suministros del fármaco en estudio deben ser almacenados en condiciones seguras y no deben ser usadas después de la fecha de vencimiento, que se imprime en el contenedor del fármaco en estudio. Los fármacos en estudio deben ser almacenados bajo condiciones controladas (15 a 30 °C; 59 a 86°F) en un contenedor fuertemente cerrado, protegido de la luz.

Dosis

35 Un estudio piloto reciente compara citrato férrico (3 g diario) con carbonato de calcio (3 g diarios) para reducir el fosfato sérico en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). Si bien el citrato férrico causó un descenso significativo de fosfato sérico, no fue efectivo como carbonato de calcio. Esta dosis de citrato férrico se asoció con síntomas leves, pero tolerables, en GI.

45 Tal como se muestra en las Figuras 12 y 13, los tratamientos que usan citrato férrico de grado farmacéutico proporcionan varias ventajas sobre el citrato férrico de grado químico. En general, si bien el citrato férrico de grado farmacéutico demuestra una eficacia aproximadamente igual al citrato férrico de grado químico, logra este resultado con menos efectos secundarios adversos que el citrato férrico de grado químico. La Figura 12 también indica que los efectos secundarios adversos asociados con la administración de citrato férrico de grado farmacéutico no fueron estadísticamente diferentes de los asociados con el placebo. Una ventaja de este perfil de seguridad es que se puede titular la dosis de citrato férrico de grado farmacéutico para cada paciente individual en un amplio rango de dosis, con menos problemas de efectos secundarios. De esta manera, se puede personalizar el tratamiento de cada paciente individual para ajustarlo a sus necesidades y tolerancias específicas.

50 Las dosis de citrato férrico elegidas para el estudio o tratamiento pueden ser de 2 a 30 gramos de citrato férrico por día. En parte, esto puede depender de la naturaleza de la formulación provista. Por ejemplo, se pueden administrar cápsulas de citrato férrico en dosis diarias de hasta aproximadamente 15 gramos/día, mientras que la forma de comprimido se puede administrar en hasta 30 gramos/día. En consecuencia, la invención abarca un rango muy amplio de regímenes de dosificación.

Titulación de dosificación óptima de un sujeto

60 En el contexto de la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal humano o no humano.

65 Se puede determinar la dosificación óptima de un sujeto individual o grupos como sigue. Meramente se sugiere una dosis de aproximadamente dos gramos por día como dosis de inicio ilustrativa. La dosis diaria puede ser incrementada según necesidad, hasta observar el resultado deseado.

En consecuencia, según el(os) sujeto(s), la dosis diaria administrada se puede aproximar a treinta gramos por día. El perfil de seguridad del citrato férrico de grado farmacéutico permite la implementación de un amplio rango de dosis.

- 5 Además, es intención de la invención no estar limitados a cápsulas y comprimidos como formulaciones orales. Es sabido en la técnica que se puede adaptar una amplia variedad de formulaciones orales para el uso de la invención.

Ejemplo ilustrativo de un régimen de dosificación

- 10 A continuación se presenta un ejemplo no limitante de un régimen de dosificación. Esto no pretende limitar la invención sobre la forma de selección de una cantidad efectiva de citrato férrico, o la forma de proporcionarla o la frecuencia de administración de la composición por día. Lo siguiente meramente ilustra cómo se puede administrar citrato férrico y placebo; p.ej., como cápsulas de 500 mg de aspecto idéntico. Todos los pacientes pueden recibir (en forma ciega) 4 cápsulas con cada una de tres comidas, en base diaria, durante 28 días. Se instruirá a los pacientes a tomar la medicación en estudio dentro de los 10 minutos posteriores a terminar las comidas (desayuno, almuerzo y cena).

La cantidad de placebo y de cápsulas activas que se deben tomar en cada comida es la siguiente:

20 *Brazo placebo del estudio*

4 cápsulas de placebo, con el desayuno
4 cápsulas de placebo, con el almuerzo
4 cápsulas de placebo, con la cena

25 Brazo de 2 g por día de citrato férrico del estudio

1 cápsula de citrato férrico y 3 cápsulas de placebo con el desayuno
1 cápsula de citrato férrico y 3 cápsulas de placebo con el almuerzo
30 2 cápsulas de citrato férrico y 2 cápsulas de placebo con la cena

Brazo de 4 g por día de citrato férrico

- 35 2 cápsulas de citrato férrico y 2 cápsulas de placebo con el desayuno
3 cápsulas de citrato férrico y 1 cápsula de placebo con el almuerzo
3 cápsulas de citrato férrico y 1 cápsula de placebo con la cena

Brazo de 6 g por día de citrato férrico

- 40 4 cápsulas de citrato férrico con el desayuno
4 cápsulas de citrato férrico con el almuerzo
4 cápsulas de citrato férrico con la cena

B. Cronograma y evaluaciones clínicas

45 Duración del tratamiento en estudio

La participación de cada paciente en el estudio dura hasta 8 semanas: el periodo de revisión (aproximadamente 1-2 semanas), un lavado de 1-2 semanas y 4 semanas de tratamiento con la medicación de estudio.

50 Visita de revisión 1 (Días de estudio -30 a -15)

En la primera visita de revisión se llevarán a cabo los siguientes procedimientos:

- 55 1. Antecedentes médicos, incluso medicaciones concomitantes.
2. Datos demográficos.
3. Examen físico, incluso altura, peso y signos vitales.
60 4. Entrevista dietaria, que usa el método de revisión de 24 horas, a fin de evaluar la ingesta dietaria de calcio y fósforo, tres veces durante el periodo de revisión, que incluye un día de diálisis, un día sin diálisis y un día de fin de semana. Nota: la entrevista dietaria también se puede efectuar, en todo o en parte, durante el periodo de lavado.
65 5. Evaluación de laboratorio:

- Hematología: hemograma completo (CBC) con recuento diferencial, plaquetas.
 - Química: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa (aleatoria), aspartatransaminasa (AST), alanintransaminasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina total, proteína total, albúmina, calcio sérico, fosfato sérico, magnesio
 - Concentraciones de colesterol LDL y total
 - 3-HCG sérica para mujeres en edad fértil
 - Panel de hierro: hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y capacidad de fijación de hierro total.
6. ECG de 12 derivaciones.
7. Los pacientes recibirán instrucciones para el periodo de lavado (días de estudio -14 a -1):
- a. Todos los agentes fijadores de fosfato se interrumpen el día -14
 - b. Toda terapia de hierro (oral o intravenosa) se interrumpe el día -14
 - c. Se instruirá a los pacientes que reciben una dosis estable de vitamina D o calcitriol durante 1 mes antes de ser enrolados a mantener la dosis actual durante el estudio
 - d. Se aconseja a los pacientes a evitar cambios en la dieta, antiácidos que contienen calcio o magnesio (otras medicaciones).

Visita de revisión 2 (días de estudio -7 +/-1 día)

1. Evaluación de laboratorio:
PO₄ sérico

Nota: los pacientes con PO₄ sérico el día -7 \geq 5,5 mg/dL y \leq 10 mg/dL pueden ser divididos aleatoriamente antes de completar el lavado de 2 semanas. El día de división aleatoria se convierte automáticamente en el día 0.

Nota: los pacientes con una concentración de fosfato el día -7 \geq 10 mg/dL son retirados del estudio y se les indica que vuelvan a sus medicaciones previas al estudio.

Día 0 del estudio (división aleatoria y dosificación)

1. Examen físico, incluso peso y signos vitales.
 2. Interrogatorio sobre eventos adversos.
 3. Interrogatorio sobre medicación concomitante.
 4. Evaluaciones de laboratorio iniciales:
 - PO₄ sérico
 - Ca sérico
 - Panel de hierro: hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y capacidad total de fijación de hierro
- Nota: Las evaluaciones de laboratorio iniciales se pueden realizar hasta 3 días antes del Día 0

5. Los pacientes con una concentración de PO₄ \geq 0,5 mg/dL y \leq 10 mg/dL son divididos aleatoriamente y se les dispensa una provisión de medicación en estudio para 15 días.

Nota: se debe indicar a los pacientes que comiencen a tomar la medicación de estudio dentro de los 10 minutos posteriores a completar la siguiente comida el Día 0.

Día de estudio 14 (Evaluación de punto medio)

Los siguientes procedimientos se llevan a cabo el Día de estudio 14 +/-1 día.

1. Examen físico, incluyendo peso y signos vitales.

2. Interrogatorio de eventos adversos.

3. Interrogatorio de medicación concomitante.

4. Entrega de una provisión de medicación de estudio adicional para 15 días. Todas las cápsulas devueltas se deben contar y registrar en el Formulario de informe del caso.

5. Evaluación de laboratorio:

- Hematología: CBC con recuento diferencial, plaquetas.

- Química: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, BUN, creatinina, glucosa (aleatoria), AST, ALT, ALP, bilirrubina total, proteína total, albúmina, calcio, fosfato, magnesio

- Panel de hierro: hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y capacidad total de fijación de hierro

- Concentraciones de colesterol LDL y total

Nota: los pacientes con una concentración de fosfato el Día 14 > 10 mg/dL son retirados del estudio y se les indica que vuelvan a las medicaciones previas al estudio.

Día 28 del estudio (Evaluación al final del estudio)

Los siguientes procedimientos se llevan a cabo el Día 28 del estudio +/-1 día o el día de terminación anticipada.

1. Examen físico, incluyendo peso y signos vitales.

2. Interrogatorio de eventos adversos.

3. Interrogatorio de medicación concomitante.

4. Evaluación de laboratorio:

- a) Hematología: CBC con recuento diferencial, plaquetas.

- b) Química: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, BUN, creatinina, glucosa (aleatoria), AST, ALT, ALP, bilirrubina total, proteína total, albúmina, calcio, fosfato, magnesio

- c) Concentraciones de colesterol LDL y total

- d) Panel de hierro: hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y capacidad total de fijación de hierro

5. ECG de 12 derivaciones

6. Se indica a los pacientes que vuelvan a las medicaciones previas al estudio después de terminar el estudio.

C. Manejo y análisis de datos

GloboMax será el centro primario de manejo, monitoreo y coordinación de datos. Se proporcionarán formularios de reporte de caso (CRF) para cada sujeto. Los sujetos no serán identificados por nombre o iniciales en los CRF. Los CRF serán monitoreados en los sitios clínicos y recolectados por el monitor de estudio de GloboMax. Los CRF auditados serán usados para crear archivos de datos electrónicos.

Tres categorías principales de puntos finales reflejan los problemas bioquímicos y clínicos abordados al inicio. Los problemas clínicos y bioquímicos adicionales son abordados a medida que surgen. En consecuencia, los puntos finales no pretenden limitar la totalidad de los hallazgos y mediciones relevantes reunidos en estos estudios o en estudios futuros.

Puntos finales primarios (Véase Figuras 9-10)

- El cambio de la concentración sérica de PO4 los Días 14 y 28 respecto del inicio.

Puntos finales secundarios (Véase Figuras 9-10)

- 5 • El cambio de la concentración sérica de calcio los Días 14 y 28 respecto del inicio.
- El cambio de hierro, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y la capacidad total de fijación de hierro los Días 14 y 28 respecto del inicio.
- 10 • El cambio del producto CaPO_4 los Días 14 y 28 respecto del inicio.

También se observa que, en comparación con el citrato férrico de grado químico, el citrato férrico de grado farmacéutico demuestra eficacia similar. Véase Figura 13. No obstante, los perfiles de seguridad indican que por lo general el grado farmacéutico da por resultado menos efectos clínicos adversos. Véase Figura 13.

15 Puntos finales de seguridad (Véase Figura 11)

La seguridad será monitoreada mediante el registro de los eventos adversos (Figura 11) y los resultados de los exámenes físicos, los signos vitales y pruebas de laboratorio en cada visita del estudio.

- 20 También se han establecido normas específicas para el retiro del estudio, sobre la base de datos de laboratorio, para asegurar la seguridad de los pacientes. Un ejemplo no limitante de dichos criterios se ilustra por lo siguiente:

Si la concentración de fosfato sérico de un paciente aumenta a ≥ 10 mg/dL en cualquier momento durante el periodo de estudio, el paciente será retirado del estudio.

- 25 Los estudios específicos también han demostrado que el citrato férrico de grado farmacéutico posee eficacia similar al citrato férrico de grado químico. (Véase Figura 13). No obstante, el grado farmacéutico generalmente genera un perfil de seguridad significativamente más deseable, tal como se muestra en la Figura 12. Esto indica un importante avance en la regulación de las concentraciones de fosfato sérico.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el uso en el tratamiento de un trastorno **caracterizado por** una concentración sérica elevada de fosfato, comprendiendo la composición una cantidad de citrato férrico de grado farmacéutico efectiva para reducir las concentraciones séricas de fosfato, donde la cantidad administrada de citrato férrico de grado farmacéutico es de 2 gramos por día a 30 gramos por día y donde el citrato férrico se puede obtener por un método que comprende los pasos de:
- a) disolver una cantidad adecuada de cloruro férrico hexahidrato en agua para formar una solución de cloruro férrico hexahidrato;
 - b) disolver una cantidad adecuada de NaOH en agua para formar una solución de NaOH;
 - c) mezclar la solución de cloruro férrico hexahidrato y la solución de NaOH para formar una solución con precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$;
 - d) mantener el pH de la solución con precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ por encima de 7,0;
 - e) aislar el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$;
 - f) lavar el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ tres veces con agua;
 - g) suspender el precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ en agua;
 - h) agregar ácido cítrico al precipitado de $\text{Fe}(\text{OH})_3$ para formar una solución férrica de ácido orgánico;
 - i) agitar y calentar la solución férrica de ácido orgánico a 90-100 °C durante 30 a 120 minutos;
 - j) eliminar los sólidos en la solución férrica de ácido orgánico añadiendo de ácido cítrico;
 - k) dejar enfriar la solución férrica de ácido orgánico por debajo de 30 °C;
 - l) mantener el pH de la solución férrica de ácido orgánico entre 0,8-1,5;
 - m) filtrar la solución férrica de ácido orgánico para obtener un filtrado líquido;
 - n) mezclar acetona y filtrado líquido para formar citrato férrico,
 - o) aislar citrato férrico,
 - p) lavar citrato férrico con acetona tres veces; y
 - q) secar el citrato férrico.
2. La composición para el uso de la reivindicación 1, donde el citrato férrico está en una forma de administración oral.
3. La composición para el uso de las reivindicación 1 o 2, donde la cantidad administrada es de 4 gramos por día a 15 gramos por día.
4. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la cantidad administrada es de 4 gramos por día a 8 gramos por día.
5. La composición para el uso de la reivindicación 1, donde la cantidad administrada es seleccionada de 2, 4 y 6 gramos por día.
6. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el citrato férrico proporciona un perfil más deseable de efectos secundarios adversos.
7. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la cantidad efectiva es adecuada para la administración oral a largo plazo.
8. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde se liberan iones férricos en el tracto gastrointestinal y entran en contacto con compuestos que contienen fosfato en el tracto gastrointestinal.
9. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde los iones férricos y los compuestos contactados que contienen fosfato se combinan en una forma insoluble.
10. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde se libera citrato y puede ser absorbido en el tracto gastrointestinal.
11. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad citrato férrico de grado farmacéutico administrada por día es de aproximadamente 30 gramos o menos, cuando el citrato férrico de grado farmacéutico se administra en forma de comprimido.

Figura 1

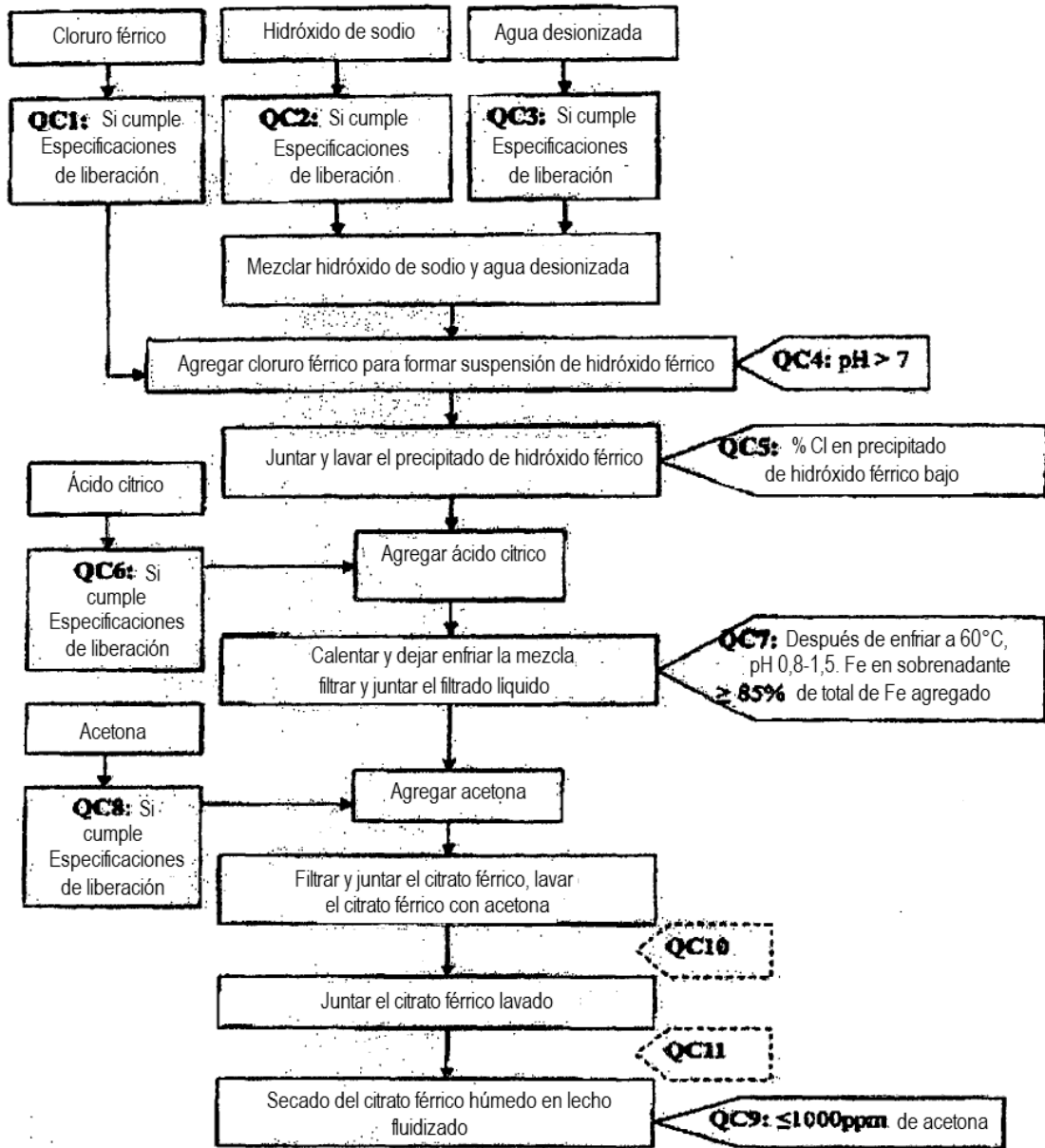


Figura 2

Diagrama de flujo de fabricación de citrato férrico de grado farmacéutico

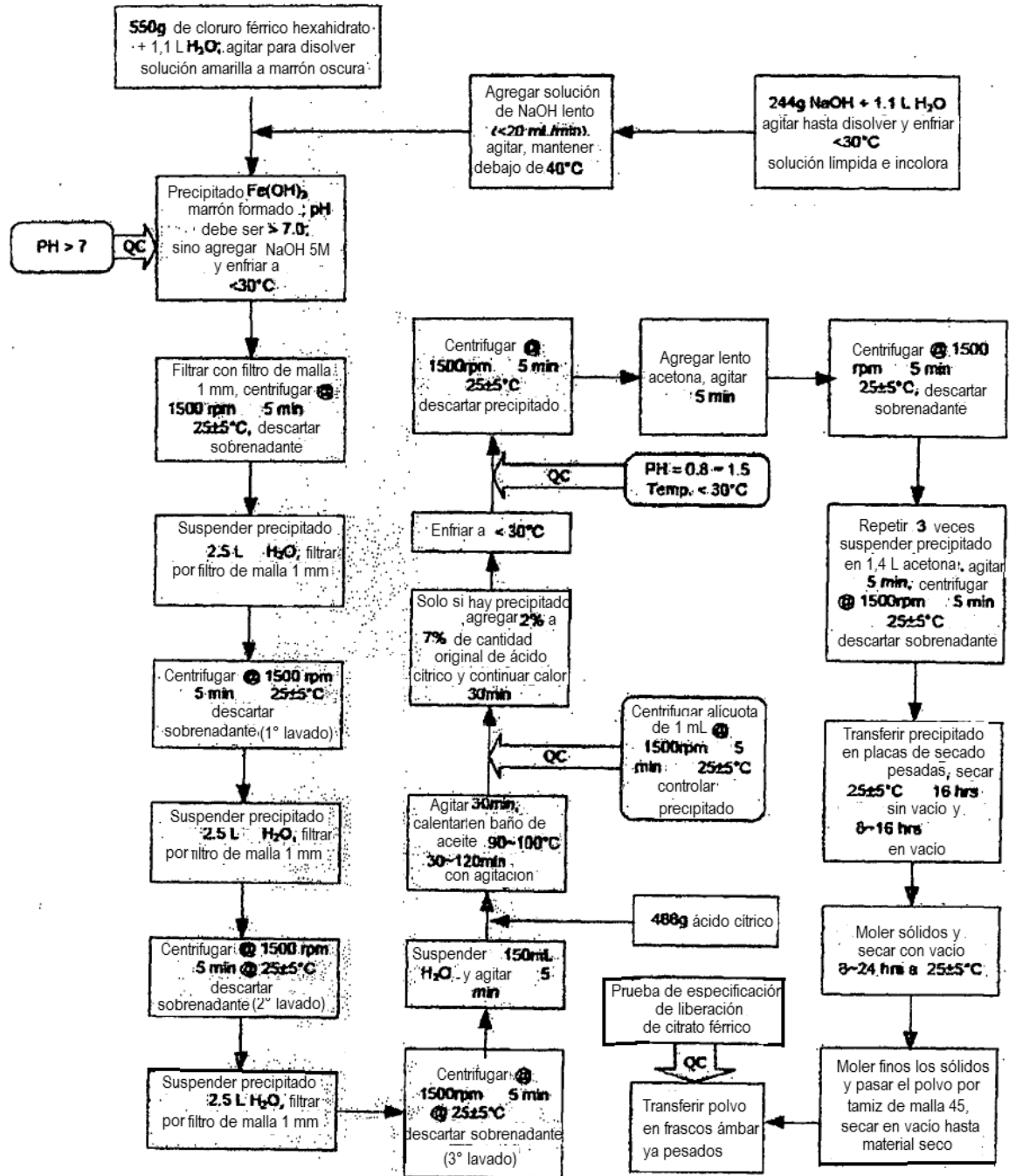


Figura 3

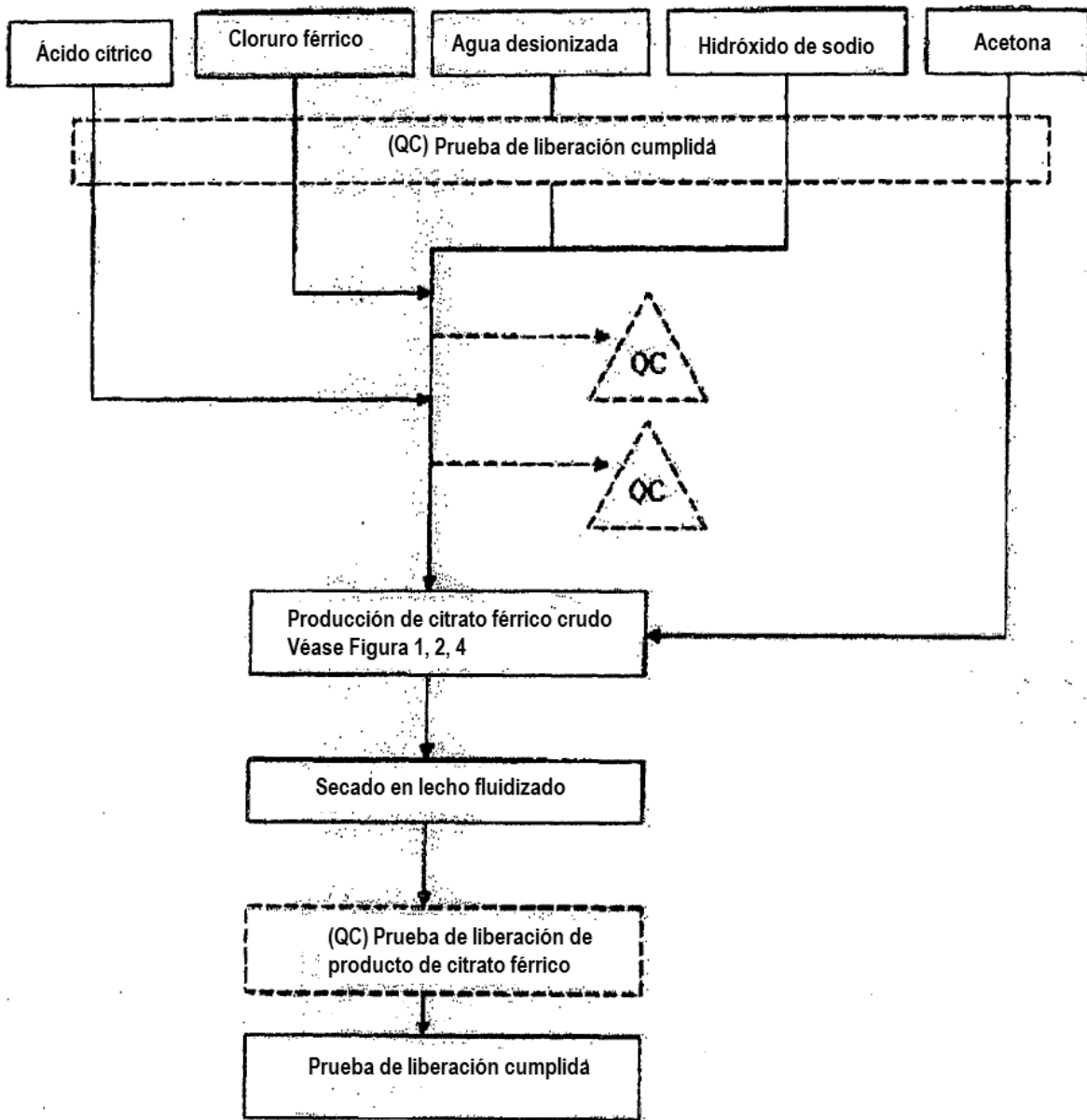


Figura 4

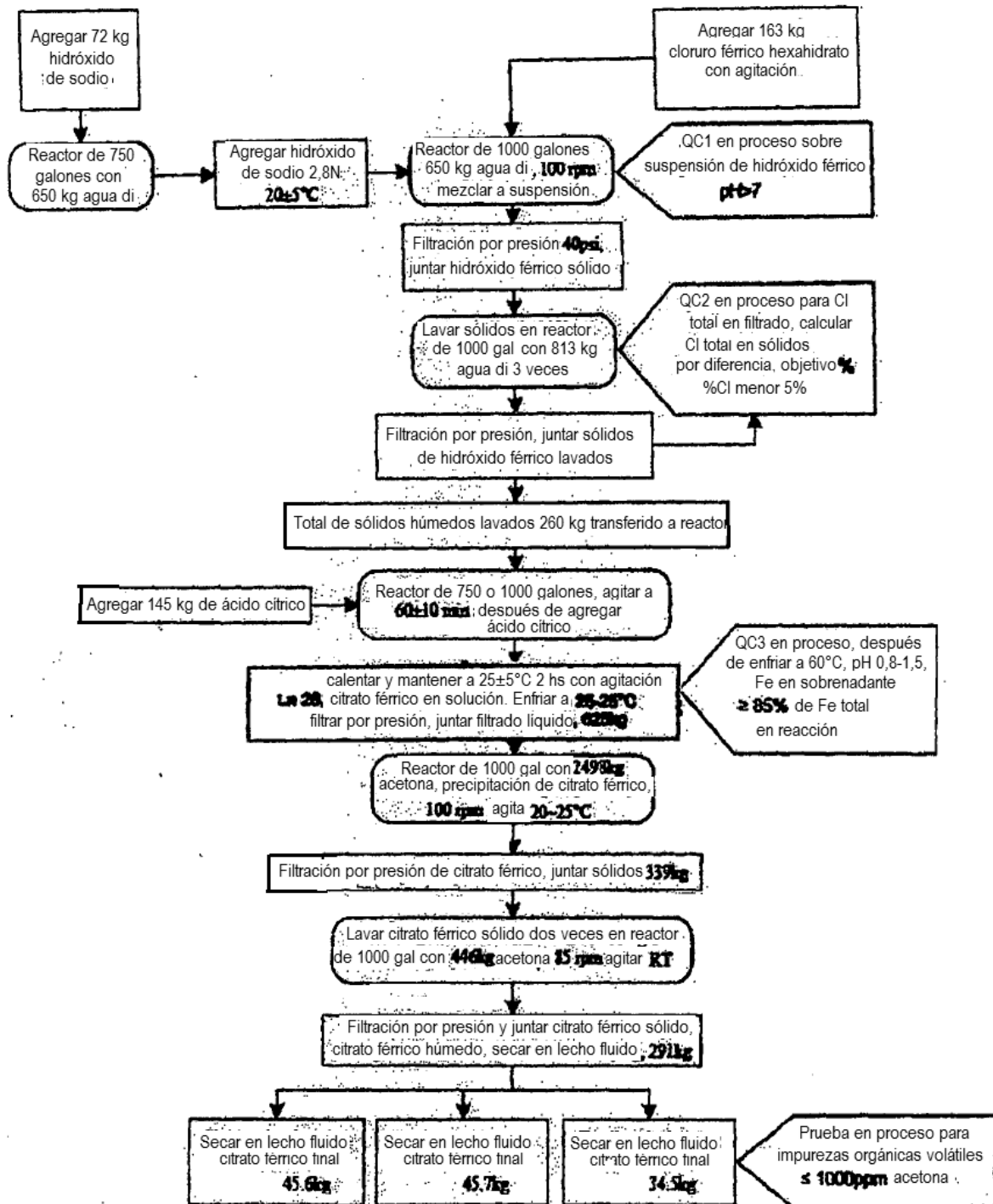


Figura 5

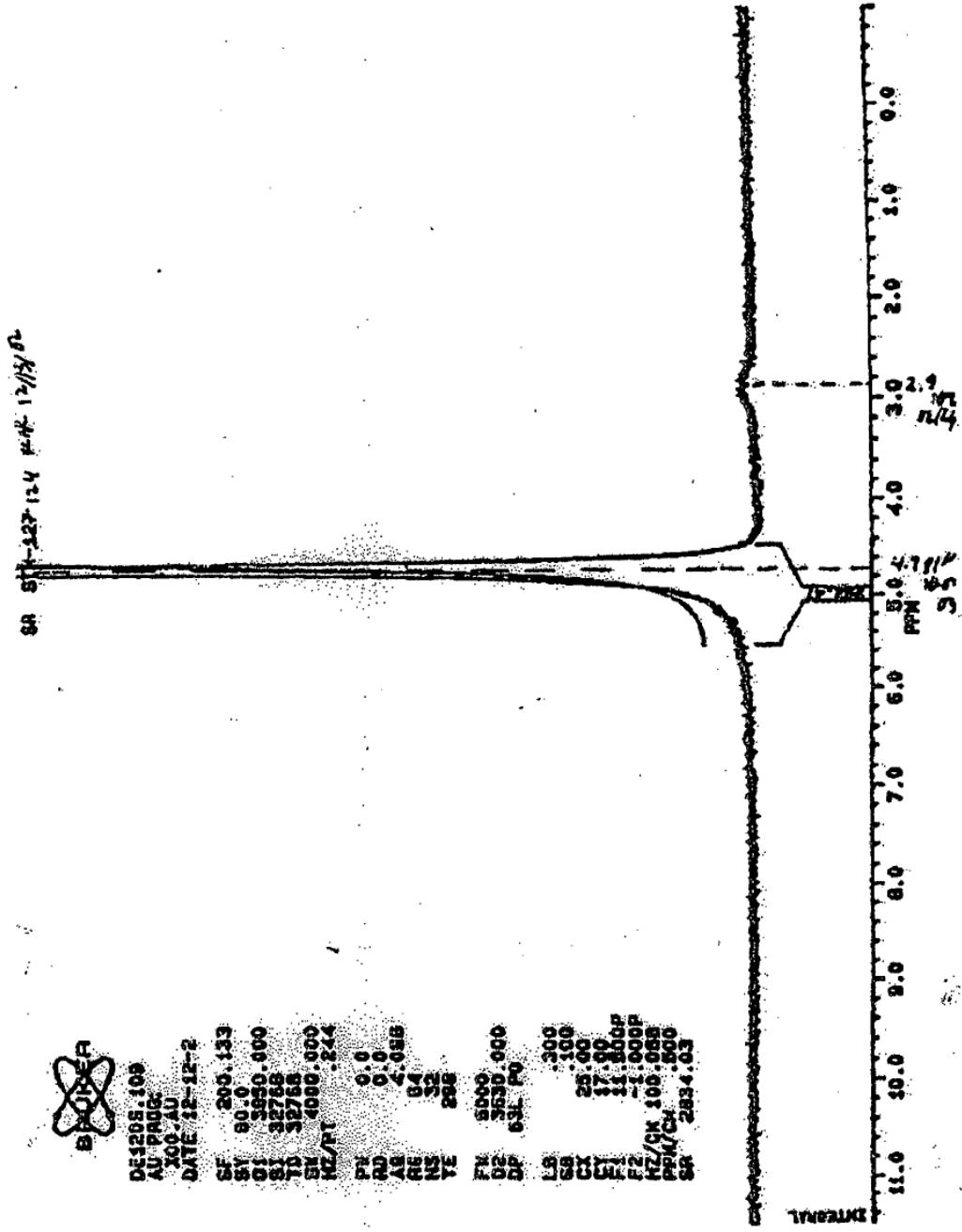


Figura 6

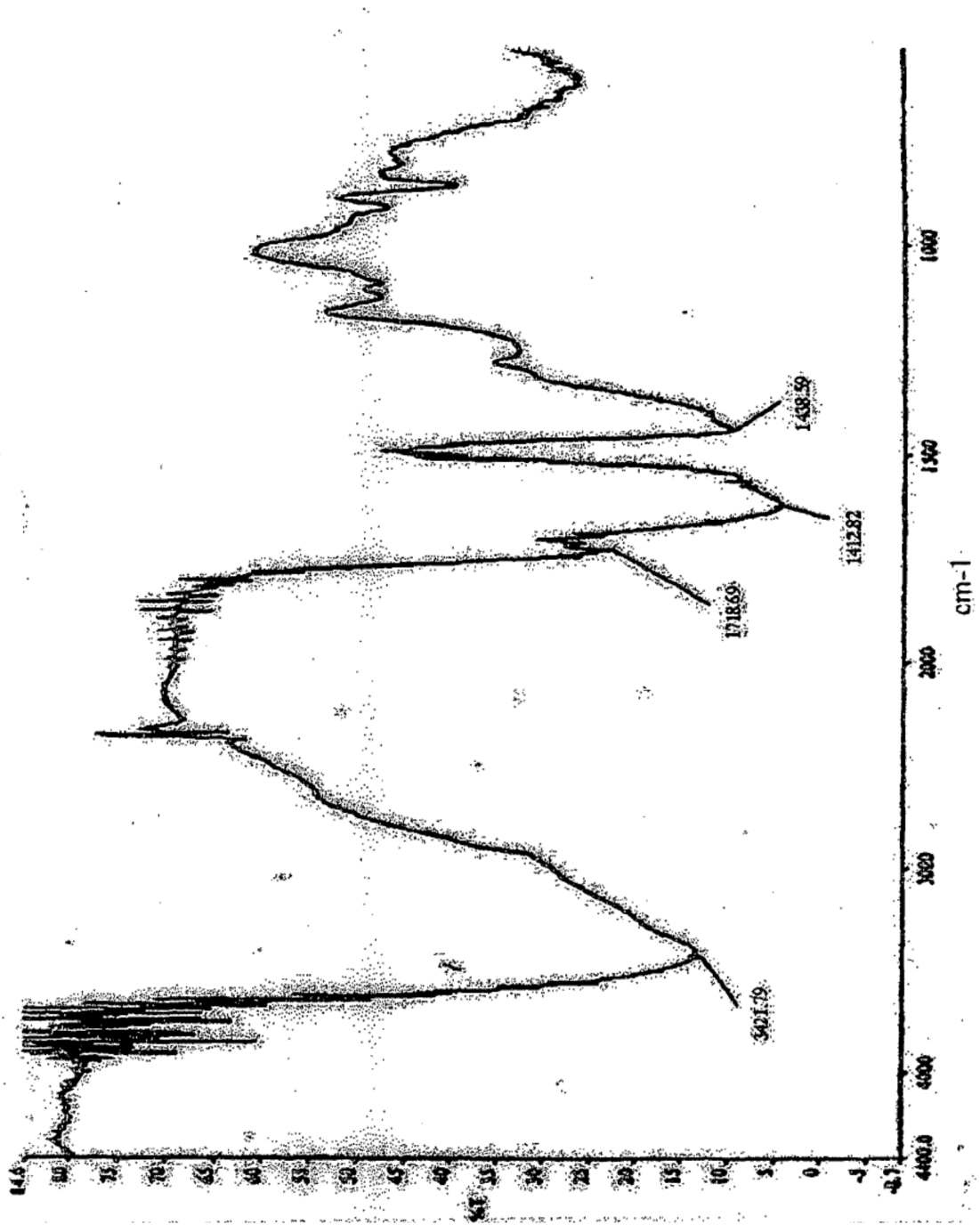


Figura 7

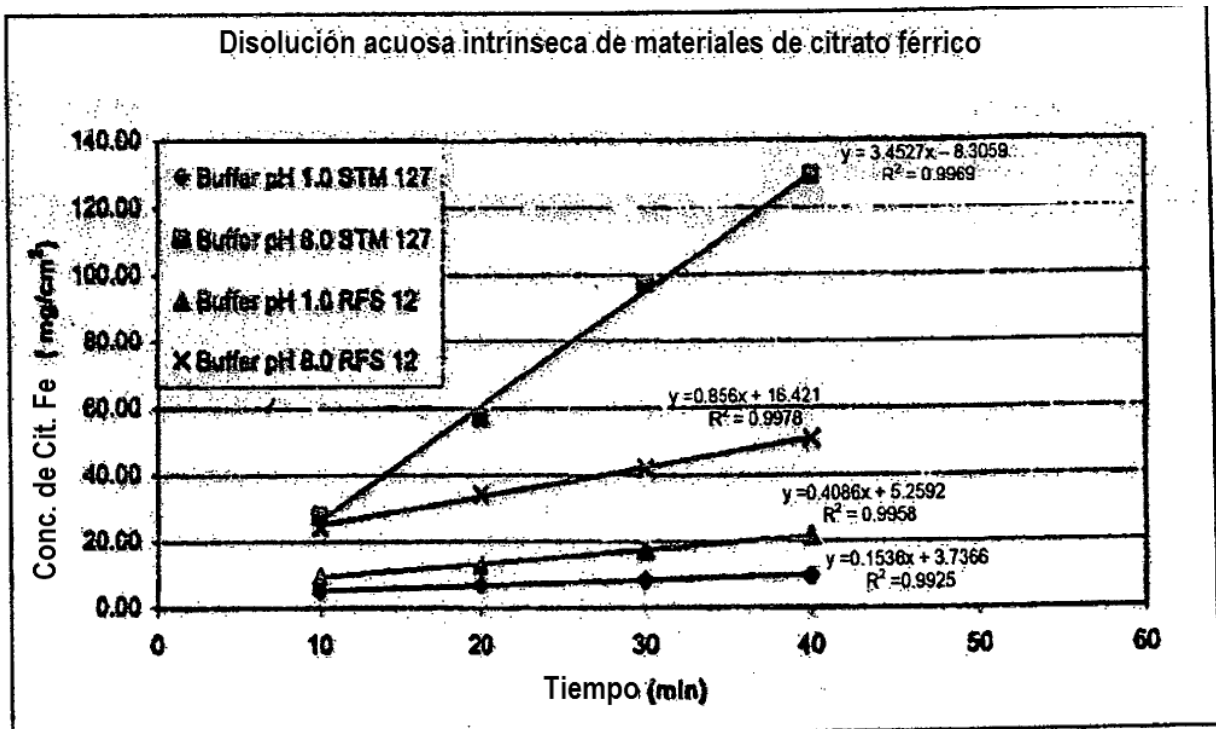


Figura 8

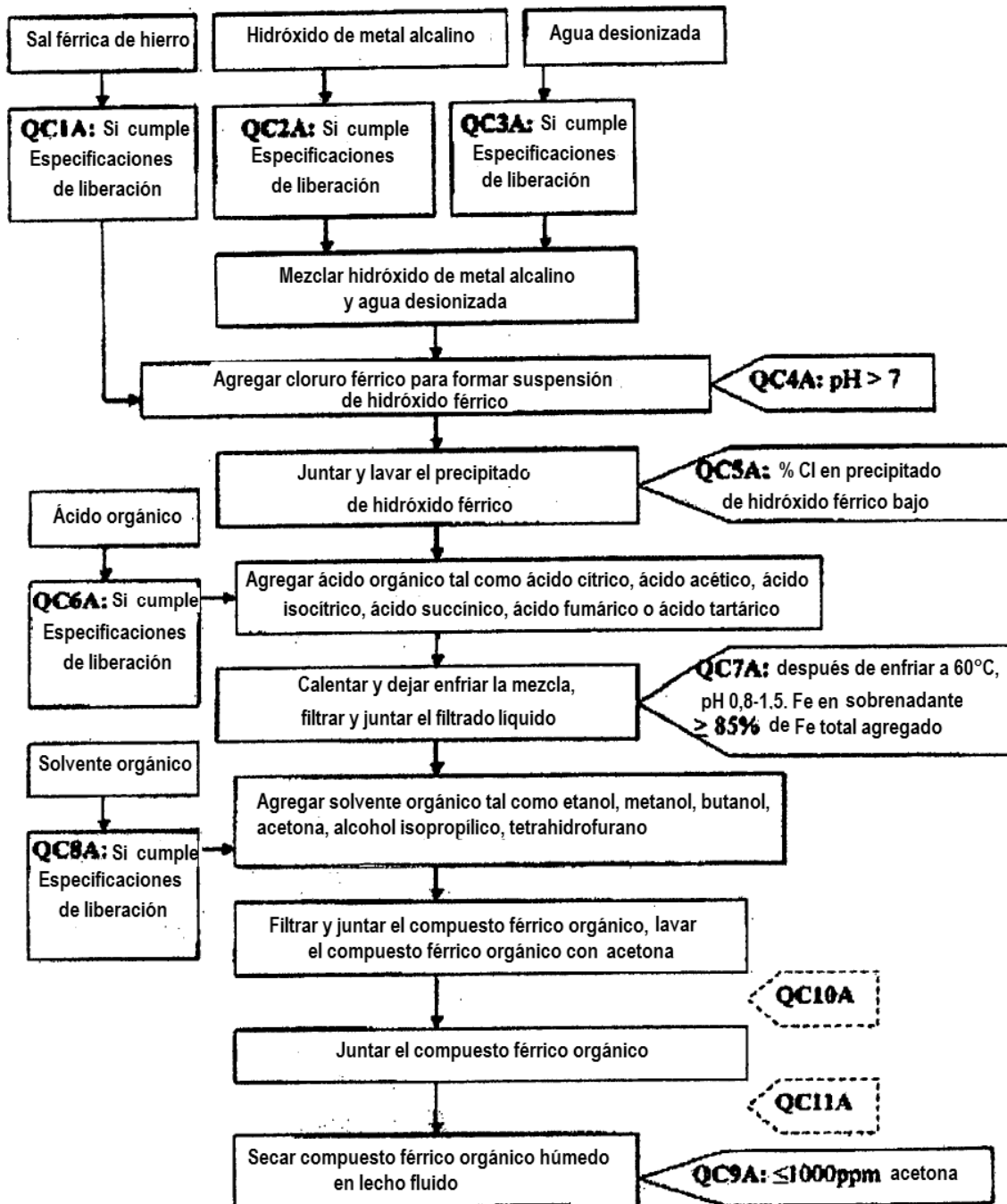


Figura 9**Resumen de resultados clínicos****Puntos finales de eficacia**

	Regresión lineal Respuesta de dosis	Cambio el inicio Cada dosis vs Placebo
PO₄ sérico (mg/dL)		
Día 14	No (p = 0,0523)	No
Día 28	Sí (p=0,073)	Sí (6 mg/día, p=0,0119)
Ca*PO₄ sérico (mg/dL)²		
Día 14	Sí (p=0,0401)	No
Día 28	Sí (p=0,0158)	Sí (6mg/día, p=0,0378)
Ca sérico (mg/dL), Días 14 y 28	No	No
Hierro sérico (mg/dL) Días 14 y 28	No	No
Ferritina sérica (mg/dL) Días 14 y 28	No	No
% de saturación de transferrina, Días 14 y 28	No	No
IBC total, Días 14 y 28	No	No

Figura 10**Resumen – Puntos finales de eficacia**

	Placebo (N=16)	2 g/día (N=31)	4 g/día (N=32)	6 g/día (N=32)	Respuesta a dosis
[PO ₄] sérico(mg/dL) Día 0	7,2±4,3	7,2±1,23	7,1±1,27	7,3±1,33	N/D
[PO ₄] sérico(mg/dL) Día 14	6,7±1,22	6,7±1,50	6,4±1,56	6,3±1,72	No (p=0,0523)
[PO ₄] sérico(mg/dL) Día 28	7,2±1,19	6,9±2,22	6,0±1,33	5,8±1,76	Sí
[Ca]*[PO ₄] sérico(mg/dL) Día 0	62,8±13,91	62,9±13,25	63,5±10,69	65,8±12,19	N/D
[Ca]*[PO ₄] sérico(mg/dL) Día 14	59,9±12,19	60,3±16,50	59,9±13,89	57,5±16,27	Sí
[Ca]*[PO ₄] sérico(mg/dL) Día 28	63,2±12,55	61,7±21,25	55,4±13,36	54,1±17,68*	Sí

*<0,05, Diferencia significativa de cambio respecto del inicio, comparado con placebo.

Figura 11

Resumen – Datos de seguridad

	Placebo (N=16) # Event (%)	2 g/día (N=33) # Event (%)	4 g/día (N=34) # Event (%)	6 g/día (N=33) # Event (%)
Cantidad total de sujetos con al menos un efecto adverso (T _{total} IAE)	7 (43.8)	16 (48.5)	12 (35.3)	17 (51.5)
Calificado por término preferido (PT)				
Dolor abdominal	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	2 (6.1)
Diarrea	2 (12.5)	3 (9.1)	1 (2.9)	1 (3.0)
Calificado por aparato Clas/PT				
Trastornos GI (ver PT arriba)	4 (25.0)	8 (24.2)	10 (29.4)	10 (30.3)
Trastornos generales	2 (12.5)	4 (12.1)	2 (5.9)	4 (12.1)
Infecciones e infestaciones	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (3.0)
Trastornos de piel y tejido SC	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	4 (12.1)
Calificado por SOC/PT/gravedad				
T_{total}IAE , leve	7 (43.8)	13 (39.4)	9 (26.5)	14 (42.4)
T_{total}IAE , moderado	0 (0.0)	6 (18.2)	3 (8.8)	2 (6.1)
T_{total}IAE , grave	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (3.0)
Trastornos GI, leves	4 (25.0)	6 (18.2)	8 (23.5)	9 (27.3)
Calificado por SOC/PT/relación				
T_{total}IAE , definitivo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
T_{total}IAE , probable	1 (6.3)	2 (6.1)	2 (5.9)	5 (15.2)
T_{total}IAE , posible	3 (18.8)	5 (15.2)	6 (17.6)	2 (6.1)
GI Disorder , definitivo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GI Disorder , probable	1 (6.3)	2 (6.1)	2 (5.9)	5 (15.2)
GI Disorder , posible	3 (18.8)	3 (9.1)	6 (17.6)	1 (3.0)

Figura 12

Comparación de perfiles de seguridad entre citrato férrico de grado químico y de grado farmacéutico

	Citrato férrico de grado farmacéutico Estudio clínico de fase II 2005				Citrato férrico de grado químico Estudio clínico en Taiwan 1998		Citrato férrico de grado químico Estudio clínico en EE.UU. 1998	
	Placebo (N=16)	Citrato férrico 2g/día (N=33)	Citrato férrico 4g/día (N=34)	Citrato férrico 6g/día (N=33)	Citrato férrico 3g/día (N=45)	Citrato férrico 4.5g/día (N=14)	# Evento	%
Diarrea	# Evento: 2 %: 12.5%	# Evento: 3 %: 9.1%	# Evento: 1 %: 2.9%	# Evento: 1 %: 3.0%	# Evento: 8 %: 20.0%	# Evento: 3 %: 21.4%		
Heces sueltas	# Evento: 1 %: 6.3%	# Evento: 0 %: 0.0%	# Evento: 1 %: 2.9%	# Evento: 1 %: 3.0%	# Evento: 3 %: 6.7%	# Evento: 5 %: 35.7%		
Constipación	# Evento: 0 %: 0.0%	# Evento: 0 %: 0.0%	# Evento: 2 %: 5.9%	# Evento: 1 %: 3.0%	# Evento: 4 %: 8.9%	# Evento: 1 %: 7.1%		
Hinchazón	# Evento: 1 %: 6.3%	# Evento: 0 %: 0.0%	# Evento: 0 %: 0.0%	# Evento: 1 %: 3.0%	# Evento: 5 %: 11.1%	# Evento: 3 %: 21.4%		
Náuseas	# Evento: 0 %: 0.0%	# Evento: 2 %: 6.1%	# Evento: 0 %: 0.0%	# Evento: 1 %: 3.0%	# Evento: 0 %: 0.0%	# Evento: 0 %: 0.0%		

Conclusiones: 1) El perfil de seguridad del grado farmacéutico demuestra ser mucho mejor que el grado químico.

2) No hay diferencias entre los perfiles de seguridad del grupo placebo y los tres grupos de tratamiento (2, 4 y 6 g/día) en el Estudio clínico de fase II de grado farmacéutico.

Figura 13

Comparación de eficacia entre estudios de grado químico y de grado farmacéutico

Fosforo sérico (mg/dl)	Cittrato férrico de grado farmacéutico Estudio clínico 2005					Cittrato férrico de grado químico Estudio clínico EE.UU. 1998
	Placebo	Citrato férrico 2g/día (N=33)	Citrato férrico 4g/día (N=34)	Citrato férrico 6g/día (N=33)	Citrato férrico 3g/día (N=45)	
Día 0 (inicio)	7.2±1.4	7.2±1.2	7.1±1.3	7.3±1.3	6.7±1.9	4.5g/día (N=14) 7.2±2.5
Día 28 (fin de tratamiento)	7.2±1.2	6.9±2.2	6.0±1.3	5.8±1.8	5.7±1.6	5.9±2.0
Diferencia con inicio	-0.1±2.0	-0.3±2.1	-1.1±1.6	-1.5±1.6	-1.0±2.5	-1.3±3.2

[Ca]x[P] (mg/dl) ²	Cittrato férrico de grado farmacéutico Estudio clínico 2005					Cittrato férrico de grado químico Estudio clínico EE.UU. 1998
	Placebo	Citrato férrico 2g/día (N=33)	Citrato férrico 4g/día (N=34)	Citrato férrico 6g/día (N=33)	Citrato férrico 3g/día (N=45)	
Día 0 (inicio)	62.8±14.0	62.9±13.3	63.5±10.7	65.8±12.2	60.8±17.1	4.5g/día (N=14) 60.3±15.5
Día 28 (fin de tratamiento)	63.2±12.6	61.7±21.3	55.4±13.4	54.1±17.7	51.8±15.2	51.8±17.7
Diferencia con inicio	-0.3±19.3	-1.1±20.7	-8.1±14.7	-11.7±15.4	-9.0±22.9	-8.5±23.5

Conclusiones: Ambos parámetros de eficacia (concentración sérica de fosfato y concentración de [Ca]x[P]) muestran disminución relacionada con la dosis.

Figura 14

Tasa de mortalidad en pacientes dializados con hiperfosfatemia

