

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 127**

51 Int. Cl.:

A01N 55/02 (2006.01)

A61K 31/295 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2007 E 07717051 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 1978807**

54 Título: **Procedimiento de tratamiento de la nefropatía crónica**

30 Prioridad:

30.01.2006 US 763253 P
18.08.2006 WO PCT/US2006/032385

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.08.2016

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:

ÁLVAREZ LÓPEZ, Sonia

ES 2 580 127 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

Procedimiento de tratamiento de la nefropatía crónica

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad del documento PCT/US2006/032.585, presentado el 18 de agosto de 2006, y la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/763.253, presentada el 30 de enero de 2006.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se refiere a los usos de compuestos de citrato férrico de calidad farmacéutica para su uso en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento y ralentización de la progresión de una nefropatía crónica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 La nefropatía crónica es una pérdida gradual y progresiva de la capacidad de los riñones de excretar residuos, concentrar la orina y conservar los electrolitos. A diferencia de la insuficiencia renal aguda con su pérdida abrupta pero reversible de función renal, las funciones renales en la nefropatía crónica progresan y se deterioran irreversiblemente hacia la nefropatía en fase terminal (NPFT). Los pacientes que sufren NPFT no pueden sobrevivir
- 20 sin diálisis o trasplante de riñón.

- La National Kidney Foundation de EE.UU. define nefropatía crónica según la presencia o ausencia de daño renal y el nivel de la función renal, con independencia del tipo (diagnóstico clínico) de nefropatía. La principal medida de la función renal es la filtración glomerular (FG), que a menudo se estima como el aclaramiento de creatinina en el suero
- 25 y las concentraciones de creatinina en la orina. La insuficiencia o nefropatía crónica se define como la que tiene una filtración glomerular inferior a 60 ml/min durante tres meses o más. La National Kidney Foundation de EE.UU. ha sugerido una clasificación en cinco fases de la disfunción renal basándose en la filtración glomerular:

Fases de disfunción renal (adaptado de la National Kidney Foundation-K/DOQI)

30

Fase	Descripción	Aclaramiento de creatinina (~FG: ml/min/1,73 m ²)	Consecuencias metabólicas
1	FG normal o aumentada – Personas con mayor riesgo o con daño renal temprano	>90	-
2	Insuficiencia renal temprana	60-89	La concentración de hormona paratiroidea comienza a elevarse (FG~60-80)
3	Insuficiencia renal moderada (insuficiencia renal crónica)	30-59	Disminución en la absorción de calcio (FG<50) Disminución en la actividad de las lipoproteínas Malnutrición Inicio de hipertrofia ventricular izquierda Inicio de anemia
4	Insuficiencia renal grave	15-29	Las concentraciones de triglicéridos comienzan a elevarse Hiperfosfatemia Acidosis metabólica Tendencia a la hiperpotasemia
5	Nefropatía en fase terminal (uremia)	<15	Se desarrolla azoemia

- Según la National Kidney Foundation de EE.UU., hay más de 20 millones de ciudadanos estadounidenses, que representan aproximadamente el 11% de la población, que sufren nefropatía crónica, con otros 20 millones en riesgo especial. La alta tasa de prevalencia de la nefropatía crónica supone una carga importante en el sistema sanitario.
- 35 Uno de los costes económicos más visibles asociados con la nefropatía crónica es el desarrollo de nefropatía en

fase terminal que, sólo en los EE.UU., costó aproximadamente 23.000 millones de dólares estadounidenses en 2001 y según se estima aumentará a 35.000 millones de dólares al año en 2010. Para pacientes en fase temprana de nefropatía crónica, un artículo de revisión ha comunicado un aumento global en los costes de 14.000 a 22.000 dólares por paciente al año en comparación con la población general de la misma edad.

5

La patogenia de una lesión renal progresiva es compleja y multifactorial, y los conocimientos actuales se basan principalmente en modelos animales experimentales. La nefropatía crónica progresa a menudo por mecanismos de "vía común", con independencia del episodio que la inicie. Los primeros estudios de disfunción renal se centraron en los cambios glomerulares funcionales y estructurales. Recientemente, se ha producido un interés creciente en los cambios tubulointersticiales como un determinante principal de la lesión renal progresiva, y uno de los factores clave es la generación de precipitación de fosfato de calcio en el espacio urinario y el intersticio. La progresión de la nefropatía crónica tiene lugar a partir de la inflamación tubulointersticial crónica causada por incrementos en la carga de fosfato filtrada por una nefrona, la reabsorción tubular absoluta de fosfato, el producto calcio x fósforo en la luz tubular y la precipitación de fosfato de calcio en los túbulos y el intersticio, que se ve facilitada por la concentración reducida de citrato en el líquido tubular (hipótesis de precipitación-calcificación).

La hipótesis de precipitación-calcificación se sustenta en animales experimentales que muestran que una dieta rica en fosfato agrava la nefropatía crónica, mientras que en una dieta pobre en fosfato, la administración de aglutinantes de fosfato y 3-fosfocitrato (un inhibidor de precipitación de fosfato de calcio) ralentiza la progresión de la nefropatía crónica. Basándose en estos resultados, la reducción de los niveles séricos de fosfato y producto calcio x fósforo así como el aumento de los niveles séricos de citrato y 3-fosfocitrato pueden reducir el daño de la nefrona y retrasar posteriormente el progreso de la nefropatía crónica. Se ha comunicado que al ralentizar la tasa de progresión de la nefropatía crónica en un 30% (definido como la disminución de la tasa de descenso en la filtración glomerular en el 30%) entre 2000 y 2010, los ahorros directos acumulados potenciales estimados en atención sanitaria serían de 60.610 millones de dólares.

El hiperparatiroidismo es una de las primeras manifestaciones de un deterioro en la función renal, y se han encontrado cambios menores en los huesos en pacientes con una filtración glomerular de 60 ml/min (nefropatía crónica de fase 2 a 3). Con el empeoramiento de la afección renal y la acumulación de fósforo la paratiroides aumentará de manera continua la liberación de hormona paratiroidea (PTH) y conducirá al desarrollo de hiperparatiroidismo. Los altos valores de PTH aumentarán la liberación de calcio del hueso en el suero. El resultado son concentraciones séricas anómalas de calcio y fósforo y conducen a enfermedad ósea y calcificación extraesquelética. La precipitación de fosfato de calcio en el tejido renal comienza pronto. Esto puede influir en la velocidad de la progresión de la nefropatía, y está relacionado estrechamente con la hiperfosfatemia y el producto calcio x fósforo (CaxP).

El equilibrio acidobásico se mantiene normalmente por la excreción renal de la carga ácida diaria. A medida que disminuye la función renal, el equilibrio acidobásico se mantiene mediante diversos mecanismos compensadores, de los cuales el más importante es un aumento en la síntesis de amoniaco por el túbulo proximal. Un atrapamiento defectuoso de amoniaco en la médula plantea demandas adicionales en los túbulos proximales para aumentar la síntesis de amoniaco y produce una mayor concentración de amoniaco en la corteza renal. Una alta concentración de amoniaco sin base en la corteza renal puede producir la activación de complemento y la inflamación intersticial que, según se ha comunicado, es uno de los principales determinantes de la lesión renal progresiva. La acidosis renal produce desmineralización ósea, hiperparatiroidismo, aumento en el catabolismo de las proteínas, resistencia a la insulina y detención del crecimiento. Recientes observaciones sugieren que la acidosis activa la inflamación y acelera la progresión de la nefropatía crónica.

La acidosis metabólica crónica puede producir metabolismo de las proteínas y así una mayor excreción de urato y formación de cálculos renales. Si no se trata, el cálculo renal puede provocar una obstrucción de orina e infección de las vías urinarias y derivar en el desarrollo de nefropatía crónica.

Una vez que comienza el proceso de degeneración del riñón, hasta la fecha no hay curación para la insuficiencia renal crónica. Como medida preventiva en la fase temprana, se ha sugerido identificar y tratar la dolencia subyacente tal como infección de las vías urinarias, obstrucción, cálculo renal o interrupción en la toma de fármacos con efectos nefrotóxicos (por ejemplo, AINE) antes de que pueda desarrollarse la nefropatía crónica. También se sugiere cambiar los planes de la dieta (por ejemplo, dieta baja en proteínas) en la fase temprana. Jaber BL y col. (The American Journal of Medicine, 2005, 118, 1323-1330) describe en particular la exploración de nuevos enfoques para tratar la progresión de la nefropatía crónica, como el control de la presión arterial agresiva, la modulación de citocinas y tratamiento antifibrótico, bloqueo de aldosterona, bloqueo de endotelina, tratamiento antioxidante,

tratamiento con estatinas, restricciones en la dieta, cambios en el estilo de vida, etc. Además, la hipertensión y la diabetes se han identificado como los factores de riesgo más comunes de la enfermedad. Las ventajas de usar tratamiento antihipertensivo en la progresión de la nefropatía crónica se han examinado extensamente. Los usos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACEI) y los bloqueantes de receptores de angiotensina (ARB) han demostrado ser beneficiosos entre los pacientes con o sin diabetes así como en los que tienen o no proteinuria.

Sin embargo, en realidad muchos médicos no utilizan estas clases de fármacos en pacientes con insuficiencia renal dado que estas dos clases de fármaco pueden incrementar potencialmente el nivel de creatinina en suero (una indicación de deterioro renal) o potasio (la urgencia potencialmente letal más común en pacientes con nefropatía en fase terminal). Se ha sugerido que estos fármacos no deben usarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada, estenosis de la arteria renal bilateral y estenosis de la arteria renal en un riñón único. Por tanto, estos fármacos no deben usarse comúnmente en pacientes que ya han desarrollado nefropatía, y no se espera que estos fármacos retarden la progresión de la nefropatía crónica.

Como complemento al tratamiento o prevención de la progresión de la nefropatía crónica, se necesitan otras medicaciones tales como suplementos de hierro y eritropoyetina para controlar la anemia en pacientes con nefropatía crónica. Se usa NaHCO_3 para mejorar uno de los síndromes urémicos tales como acidosis metabólica que conduce a osteopenia y excreción de calcio urinario.

Los compuestos que contienen hierro férrico son útiles en el tratamiento de una serie de trastornos, entre ellos la hiperfosfatemia y la acidosis metabólica. Véase Hsu y col., *New Phosphate Binding Agents: Ferric Compounds*, *J Am Soc Nephrol.* 10:1274-1280 (1999). Estudios e invenciones anteriores han comunicado el uso de compuestos férricos en la unión a los fosfatos de la dieta, y dichos compuestos férricos son útiles potencialmente para el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal (patente de EE.UU. n° 5.753.706; patente de EE.UU. n° 6.903.235; CN-1.315.174; Yang y col., *Nephrol. Dial. Transplant* 17:265-270 (2002)). Las cantidades elevadas de fosfato en la sangre pueden eliminarse mediante la administración de compuestos tales como citrato férrico. Una vez en solución, el hierro férrico se une a fosfato, y los compuestos de fosfato férrico precipitan en el aparato digestivo, con el resultado de la eliminación eficaz del fosfato de la dieta del organismo. Se cree también que el citrato absorbido del citrato férrico se convierte en bicarbonato que corrige la acidosis metabólica, un trastorno común en pacientes con insuficiencia renal.

La patente de EE.UU. n° 5.753.706 desvela el uso de compuestos de contenido férrico, que incluyen citrato férrico y acetato férrico en forma cristalina, en una dosis de 1 gramo oralmente eficaz para unirse a un fosfato soluble en la dieta, provocando así la precipitación de fosfato en forma de fosfato férrico o ferroso en el aparato digestivo y previniendo la absorción oral de fosfatos solubles de fuentes de la dieta. Dado que la unión de iones férricos a fosfato soluble en el aparato digestivo requeriría la disolución del citrato férrico administrado por vía oral, y dado que la tasa de disolución de citrato férrico cristalino es lenta (más de 10-12 horas a 37°C), se requiere la administración oral de una dosis sustancialmente grande de 1 g de citrato férrico. Una solicitud de patente china relacionada (CN-1.315.174) desvela también un uso similar de citrato férrico y compuestos relacionados en una dosificación en solución oral para el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal.

Fe (III) es un ácido de Lewis y es químicamente menos soluble en el estómago a pH inferior a 5 que a pH intestinal normalmente por encima de 7. Sin embargo, el estómago es, según se cree, un lugar de acción importante para la disolución de compuestos de Fe (III). Se cree que el estómago es un lugar de acción importante para que el Fe (III) medie en su acción para la unión a los fosfatos de la dieta, impidiendo que el fosfato llegue al intestino y así reduzca la absorción de fosfatos desde el intestino.

La solicitud internacional n° PCT/US2004/004.646, presentada el 18 de febrero de 2004, publicada con la publicación internacional n° WO2004/074.444 el 2 de septiembre de 2004, desvela un procedimiento de preparación de nuevos compuestos orgánicos férricos, incluido el citrato férrico que tiene una gran área superficial activa, y que se mantiene soluble durante un intervalo más extenso de pH que las preparaciones descritas anteriormente. Esta publicación enseña también el uso de estos nuevos compuestos orgánicos férricos en el tratamiento de diversos trastornos tales como hiperfosfatemia y acidosis metabólica. Dado que son más solubles, estas nuevas formas de compuestos orgánicos férricos pueden usarse para suministrar de forma más eficaz compuestos orgánicos férricos por la vía de administración oral a los pacientes. Sin embargo, esta publicación no proporcionó ningún dato para mostrar si estas nuevas formas de compuestos orgánicos férricos serían útiles para proporcionar tratamiento para pacientes con nefropatía crónica.

La presente invención desvela estas nuevas formas de compuestos orgánicos férricos que poseen varias características beneficiosas para el tratamiento o la modificación de nefropatía crónica.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 El objeto que no está comprendido por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención reivindicada. De acuerdo con estos y otros objetos de la invención, se presenta un breve resumen de la presente invención. En el siguiente resumen pueden realizarse algunas simplificaciones y omisiones, dado que se pretende resaltar e introducir algunos aspectos de la presente invención, pero no limitar su alcance. En secciones posteriores
10 se ofrecerán descripciones detalladas de una realización de ejemplo preferida adecuada para permitir a los expertos en la materia preparar y usar los conceptos de la invención.

La presente invención proporciona citrato férrico para su uso en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, que comprende la administración a dicho
15 sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de citrato férrico que tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min. Los intervalos representativos de la tasa de disolución incluyen, pero no se limitan a, de 2,5 mg/cm²/min a 3,0 mg/cm²/min, o de 3,0 mg/cm²/min a 3,5 mg/cm²/min, o de 3,5 mg/cm²/min a 4,0 mg/cm²/min.

En una realización, el compuesto de citrato férrico puede obtenerse por un procedimiento que comprende las etapas
20 de: a) obtención de cloruro férrico hexahidratado; b) adición de hidróxido de sodio al cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla que comprende polióxido de hierro; c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla; d) adición de ácido cítrico cristalino al precipitado; e) calentamiento del ácido cítrico cristalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico.

25 En general, un sujeto es un ser humano o un animal. El sujeto puede tener cualquier fase de nefropatía crónica (por ejemplo, nefropatía en fase terminal), o estar sometiéndose a diálisis renal. El compuesto de citrato férrico puede administrarse oralmente o por cualquier otra vía adecuada conocida generalmente en la técnica y el compuesto de citrato férrico puede formularse en una serie de formatos conocidos generalmente en la técnica. Los formatos
30 representativos incluyen un comprimido, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una gragea, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un licor o un jarabe.

En una realización, el tratamiento con el compuesto de citrato férrico produce un descenso en los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo en el sujeto. En otra realización, el tratamiento con el compuesto de citrato
35 férrico produce disminuciones en los niveles séricos de fósforo y producto calcio x fósforo (CaxP).

En una realización, el tratamiento con el compuesto de citrato férrico prevendría, revertiría, mantendría o ralentizaría la progresión de la nefropatía crónica. En otra realización, el desarrollo de hiperparatiroidismo, trastornos óseos o enfermedad cardiovascular en el sujeto se previene, revierte, mantiene o ralentiza. En otra realización más, la
40 precipitación de fosfato de calcio en el tejido renal del sujeto se previene, revierte, mantiene o ralentiza. En otra realización más, la formación de cálculos renales se previene, revierte, mantiene o ralentiza. En otra realización más todavía, el desarrollo de acidosis metabólica en el sujeto se previene, revierte, mantiene o ralentiza.

La presente invención proporciona también usos de un compuesto de citrato férrico descrito en la presente memoria
45 descriptiva para la preparación de un medicamento para tratar a un sujeto que tiene nefropatía crónica.

En una realización, el compuesto de citrato férrico tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min. En otra
50 realización, el compuesto de citrato férrico tiene una tasa de disolución de 2 a 4 mg/cm²/min. El compuesto de citrato férrico puede administrarse a una dosis de 2 a 20 mg/día. Además, preferentemente se administra por vía oral.

La presente invención proporciona también un régimen terapéutico para tratar a un sujeto que tiene nefropatía crónica; comprendiendo el régimen una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable y una
55 cantidad eficaz de compuesto de citrato férrico que tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min, en el que la composición farmacéutica se administra en regímenes de dosis única o múltiples.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, en el que la composición comprende citrato férrico, y el citrato férrico puede obtenerse por un procedimiento que comprende las etapas de: a) obtención de un cloruro férrico hexahidratado; b) adición de hidróxido de sodio al

cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla que comprende polióxido de hierro; c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla; d) adición de ácido cítrico cristalino al precipitado; e) calentamiento del ácido cítrico cristalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico. Dicha composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto de citrato férrico que tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min.

Según la presente invención, la composición farmacéutica anterior está en una forma adecuada para administración oral.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

En los dibujos se ilustran realizaciones específicas de la invención, pero que no deben entenderse en ningún modo como limitativas del espíritu o el alcance de la invención:

15 La **Figura 1** es un diagrama esquemático que describe el procedimiento de preparación de nuevas formas de compuestos de citrato férrico según la presente invención.

La **Figura 2** es una comparación de los perfiles de seguridad de citratos férricos de calidad química y calidad farmacéutica.

20

La **Figura 3** es una comparación de los perfiles de eficacia de citratos férricos de calidad química y calidad farmacéutica.

La **Figura 4** muestra un gráfico de barras de la relación entre la tasa de mortalidad de los pacientes de diálisis e hiperfosfatemia.

25

La **Figura 5** muestra los niveles séricos de creatinina de un paciente (código de paciente: 2-01-1-029) tratado con 6 g/día de citrato férrico.

30 La **Figura 6** muestra los niveles séricos de creatinina de un paciente (código de paciente: 2-01-1-032) tratado con 6 g/día de citrato férrico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 En los dibujos se ilustran realizaciones específicas de la invención, pero no deben entenderse como restrictivos del espíritu o describirse en detalle para evitar enturbiar innecesariamente la comprensión de la invención. En consecuencia, la memoria descriptiva y los dibujos deben verse como ilustrativos, y no en un sentido restrictivo.

Los resultados presentados a continuación indican que el tratamiento con citrato férrico producido según los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva reduciría las concentraciones séricas de creatinina, fósforo y producto calcio x fósforo (CaxP) en pacientes con nefropatía crónica. Por ello, compuestos de citrato férrico de la presente invención pueden usarse para modificar la progresión de la nefropatía crónica (NC) en un sujeto; por ejemplo, la progresión de NC puede prevenirse, revertirse, mantenerse o ralentizarse.

45 Según la presente invención, estos compuestos de citrato férrico tienen o incluyen preferentemente las siguientes propiedades:

alta afinidad para unión a fósforo;
soluble en un amplio intervalo de pH;

50 rápida unión independiente de pH;

alta solubilidad;

baja absorción en todo el organismo;

falta de toxicidad; puede administrarse por vía oral; y/o

producción económica.

55

A la vista de los datos presentados en la presente memoria descriptiva, será muy evidente para un experto en la materia que la presente invención comprende compuestos de citrato férrico para su uso en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, en el que los compuestos de citrato férrico poseen determinadas características tal como se describe en la presente memoria

descriptiva.

En una realización, los compuestos de citrato férrico producidos según los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles en el tratamiento de hiperfosfatemia, acidosis metabólica y otros trastornos cualesquiera que respondan al tratamiento con compuesto de citrato férrico. Dado que los compuestos de citrato férrico de la presente invención son más solubles que los compuestos disponibles comercialmente de citrato férrico, pueden usarse cantidades más reducidas de los compuestos de citrato férrico de la presente invención para tratar de manera más eficaz a los pacientes que sufren dichos trastornos.

10 En una realización de la invención, el citrato férrico de la presente invención tiene una tasa significativamente superior de solubilidad acuosa en condiciones fisiológicas que las formas disponibles comercialmente de citrato férrico, y por tanto se cree que el citrato férrico de la presente invención proporciona una mejora significativa en el uso eficaz por vía oral de citrato férrico a una dosis reducida. Al reducir la dosis eficaz por vía oral de citrato férrico, se cree que el citrato férrico de la presente invención proporcionará una incidencia menor de efectos adversos digestivos ulcerosos asociados con compuestos disponibles comercialmente de citrato férrico. Además, se cree que la mayor tasa de disolución del citrato férrico de la presente invención proporcionará un inicio de acción más rápido en la unión al fosfato de la dieta. Además, los compuestos de citrato férrico de la presente invención son más solubles en un intervalo más extenso de pH que los compuestos disponibles comercialmente de citrato férrico; por tanto, los compuestos de citrato férrico de la presente invención pueden ser más eficaces al ser solubles en el intestino delgado.

Los compuestos de citrato férrico de la presente invención pueden administrarse en una serie de formas conocidas generalmente en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de citrato férrico de la presente invención incluyen formas sólidas, líquidas o semisólidas tales como geles, jarabes, productos masticables o pastas. Los compuestos de citrato férrico de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formas administrables por vía oral incluyen un comprimido, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un licor o un jarabe. La composición puede administrarse a seres humanos u otros animales que sufren enfermedades que responden al tratamiento con compuestos de citrato férrico.

30 Una cantidad eficaz de citrato férrico de calidad farmacéutica puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia. Por ejemplo, una dosis eficaz puede ser de 2 a 100 gramos al día, preferentemente entre 2 y 60 gramos al día. Alternativamente, una cantidad eficaz diaria puede ser de 2, 4, 6 u 8 gramos.

35 Las composiciones que comprenden compuestos de calidad farmacéutica de citrato férrico de la presente invención son adecuadas para tratar la hiperfosfatemia, u otros trastornos caracterizados por niveles elevados de fosfato sérico. Por tanto, la invención comprende el tratamiento de sujetos o pacientes con diversas nefropatías; por ejemplo, nefropatías en fase terminal (NPFT), nefropatía crónica (NC) u otras nefropatías relacionadas, o sujetos y pacientes que están en diálisis pero sin limitarse a hemodiálisis.

40 En una realización, las composiciones que comprenden compuestos de calidad farmacéutica de citrato férrico de la presente invención, tales como citrato férrico, pueden usarse en un procedimiento de tratamiento de sujetos o pacientes con acidosis metabólica. En la invención descrita se incluyen también otros trastornos que pueden mejorarse mediante la conversión de citrato en bicarbonato.

45 En una realización, la composición farmacéutica según la presente invención puede usarse en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica en a un sujeto o paciente humano o no humano. Existen en general cinco fases clínicas de nefropatía crónica, numeradas de 1 a 5, en las que la fase 1 es la menos grave y la fase 5 es la más grave. En las primeras fases, por ejemplo, las fases 1 y 2, no se requiere diálisis. A medida que la nefropatía crónica progresa a la fase 5, un paciente puede requerir tratamiento de diálisis tres veces por semana. Debe apreciarse que se observan niveles elevados de fosfato en todas las fases de nefropatía crónica. Por tanto, una realización de la invención es un procedimiento para tratar a un sujeto o persona con fase nefropatía crónica en fase temprana o media, con una composición que comprende citrato férrico de calidad farmacéutica con el fin de conseguir un bajo nivel de fosfato en suero.

55 En otra realización, la composición farmacéutica puede usarse en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión con nefropatía crónica en fase tardía en un sujeto o paciente humano o no humano que se somete a hemodiálisis, administrando una composición que comprende el citrato férrico de calidad farmacéutica de la presente invención. Se conoce en general que la hemodiálisis no es suficientemente

eficaz para reducir el nivel sérico de fosfato. El tratamiento de un sujeto o persona con nefropatía en fase tardía es aplicable esté o no el sujeto o persona sometiéndose en la actualidad a tratamiento de hemodiálisis.

5 En una realización adicional de la invención, la composición farmacéutica puede usarse en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica en un sujeto o un paciente sometido a diálisis peritoneal con las composiciones que contienen citrato férrico de calidad farmacéutica descritas en la presente memoria descriptiva. Se sabe que la diálisis peritoneal no es suficientemente eficaz para reducir el nivel sérico de fosfatos.

10 En general, el sujeto es un ser humano o un animal. El sujeto puede tener nefropatía en fase terminal, o estar sometiéndose a diálisis renal. Según la presente invención, se administra a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de citrato férrico que tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min. Los intervalos representativos de la tasa de disolución incluyen de 2,5 mg/cm²/min a 3,0 mg/cm²/min, o de 3,0 mg/cm²/min a 3,5 mg/cm²/min, o de 3,5 mg/cm²/min a 4,0 mg/cm²/min.

15 En una realización, el compuesto de citrato férrico se prepara de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas de: a) obtención de cloruro férrico hexahidratado; b) adición de hidróxido de sodio al cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla que comprende polióxido de hierro; c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla; d) adición de ácido cítrico cristalino al precipitado; e) calentamiento del ácido cítrico cristalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico.

20 En general, el hidróxido de sodio se añade a una tasa de menos de 20 ml/min, preferentemente entre 10 ml/min y 20 ml/min, y el hidróxido de sodio se añade al cloruro férrico hexahidratado a una temperatura de menos de 40°C, preferentemente entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 40°C. El ácido cítrico y el precipitado se calientan a una temperatura de entre 80°C y 90°C. La precipitación del compuesto de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico comprende el enfriamiento de la solución de citrato férrico a menos de 30°C antes de la adición del disolvente orgánico, preferentemente la solución ácida de citrato férrico se enfría a una temperatura entre 10°C a 30°C.

30 El ácido cítrico se usa en el procedimiento de síntesis del compuesto de citrato férrico. En una realización, el ácido cítrico está en forma cristalina. Por otra parte, puede usarse una serie de disolventes orgánicos, tales como etanol, metanol, butanol, alcohol isopropílico, acetona y tetrahidrofurano en la síntesis del compuesto de citrato férrico descrito en la presente memoria descriptiva.

35 El compuesto de citrato férrico puede administrarse a una dosis eficaz determinada por un experto en la materia, comprendida entre 2 g/día y 20 g/día. El compuesto de citrato férrico puede administrarse por vía oral o por cualquier otra vía apropiada determinada fácilmente por un experto en la materia. En general, el compuesto de citrato férrico puede formularse en forma de un comprimido, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una gragea, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un licor o un jarabe.

40 En una realización, el tratamiento con el compuesto de citrato férrico produce un descenso en el nivel sérico de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo en el sujeto. En otra realización, el tratamiento con el compuesto de citrato férrico produce una disminución de los niveles de fósforo y producto calcio x fósforo (CaxP) en suero.

45 En una realización, según la presente invención, el compuesto de citrato férrico y composición farmacéutica puede usarse así en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica. En otra realización, se previene, revierte, mantiene o ralentiza el desarrollo de hiperparatiroidismo, trastornos óseos o una enfermedad cardiovascular en el sujeto. En otra realización más, se previene, revierte, mantiene o ralentiza la precipitación de fosfato de calcio en el tejido renal del sujeto. En otra realización más, se previene, revierte, mantiene o ralentiza la formación de cálculos renales. En otra realización más, se previene, revierte, mantiene o ralentiza el desarrollo de acidosis metabólica en el sujeto.

55 La presente invención proporciona así citrato férrico para su uso en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de citrato férrico, en el que el compuesto de citrato férrico se prepara de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas de: a) obtención de cloruro férrico hexahidratado; b) adición de hidróxido de sodio al cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla que comprende polióxido de hierro; c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla; d) adición de ácido cítrico

crystalino al precipitado; e) calentamiento del ácido cítrico crystalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico. Este procedimiento de síntesis se ha descrito en la presente memoria descriptiva para producir citrato férrico que tiene una mejor tasa de disolución (por ejemplo, una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min), con lo que produce los efectos terapéuticos descritos anteriormente. El citrato férrico puede tener una tasa de disolución comprendida entre 2 y 4 mg/cm²/min. Según la presente invención, el citrato férrico se administra a una dosis de 2 a 20 g/día. El citrato férrico puede administrarse preferentemente por vía oral.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, en el que la composición comprende citrato férrico, y el citrato férrico puede obtenerse por un procedimiento que comprende las etapas de: a) obtención de un cloruro férrico hexahidratado; b) adición de hidróxido de sodio al cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla que comprende polióxido de hierro; c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla; d) adición de ácido cítrico crystalino al precipitado; e) calentamiento del ácido cítrico crystalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico:

En general, el sujeto es un ser humano o un animal. El sujeto puede tener nefropatía en fase terminal, o estar sometido a diálisis renal. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de citrato férrico que tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min. En una realización, la tasa de disolución es de 2 mg/cm²/min a 4 mg/cm²/min. En general, la composición está en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo en forma de un comprimido, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una gragea, un gránulo, un troscito, una píldora, un líquido, un licor o un jarabe. Dicha tasa de disolución puede ser de 2 a 4 mg/cm²/min.

La presente invención proporciona también un régimen terapéutico para tratar a un sujeto que tiene nefropatía crónica, comprendiendo el régimen una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable y una cantidad eficaz de compuesto de citrato férrico que tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min, en el que la composición farmacéutica se administra en regímenes de dosis única o múltiples. Tal como se muestra en la Tabla 1, el citrato férrico que tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min sería útil en el presente procedimiento. Por ejemplo, la tasa de disolución del compuesto de citrato férrico puede ser de 2,5 mg/cm²/min a 3,0 mg/cm²/min, o de 3,0 mg/cm²/min a 3,5 mg/cm²/min, o de 3,5 mg/cm²/min a 4,0 mg/cm²/min. En general, al menos una parte de la composición farmacéutica se administra por vía oral. En una realización, el sujeto tiene nefropatía en fase terminal, y el procedimiento puede comprender opcionalmente diálisis renal o diálisis peritoneal.

La presente invención proporciona también una forma que puede administrarse por vía oral de citrato férrico para la prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, la forma que puede administrarse por vía oral es preparada a partir de una composición farmacéutica que comprende una forma de un citrato férrico que puede obtenerse por el procedimiento que comprende las etapas de: a) obtención de un cloruro férrico hexahidratado; b) adición de hidróxido de sodio al cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla que comprende polióxido de hierro; c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla; d) adición de ácido cítrico crystalino al precipitado; e) calentamiento del ácido cítrico crystalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico. Dicho citrato férrico tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min. En una realización, la tasa de disolución es de 2 mg/cm²/min a 4 mg/cm²/min. En general, dicha forma que puede administrarse por vía oral puede ser un comprimido, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una gragea, un gránulo, un troscito, una píldora, un líquido, un licor o un jarabe.

La presente invención proporciona también el uso de la composición farmacéutica anterior en la preparación de un medicamento para tratar a un sujeto que tiene nefropatía crónica. En una realización, el sujeto tiene nefropatía en fase terminal o está sometido a diálisis renal.

Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar realizaciones de la invención pero no pretenden limitar el alcance de la invención.

55 EJEMPLO 1

Procedimiento general para síntesis de un compuesto de citrato férrico de calidad farmacéutica

Se han desvelado procedimientos generales para la síntesis de compuestos de citrato férrico en el documento

PCT/US2006/032.585 y la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/763.253.

En referencia a la Figura 1, el organigrama 10 es un procedimiento general para sintetizar una forma de compuesto de citrato férrico que puede usarse en la presente invención. Los materiales de partida, tal como se indica en el cuadro 20, comprenden sales solubles de hierro férrico. Las sales solubles de hierro férrico pueden comprender cloruro férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), tal como se indica en el cuadro 21, o cualquier otra sal soluble de hierro férrico adecuada. A continuación se añade un hidróxido de metal alcalino (cuadro 30) a una tasa y una temperatura específicas a la sal soluble de hierro férrico. La adición del hidróxido de metal alcalino a una tasa específica, preferentemente entre 10 ml/min y 20 ml/min, y en un intervalo de temperatura, preferentemente inferior a 40°C, produce la formación de una suspensión coloidal uniforme de polihierro-oxo. El hidróxido de metal alcalino puede comprender hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o cualquier otro hidróxido de metal alcalino adecuado tal como se indica en el cuadro 31.

El precipitado de suspensión coloidal se recoge y se deslava (cuadro 40) con agua destilada para eliminar posibles impurezas solubles. Después del deslavado, el precipitado se vuelve a suspender y, tal como se indica en el cuadro 50, se añade ácido cítrico cristalino al precipitado y se calienta a un intervalo de temperatura en particular, preferentemente entre 80°C y 90°C. La adición de ácido cítrico permite que el ácido forme complejos solubles con el precipitado. En el cuadro 60, el compuesto de citrato férrico se precipita desde la solución con un disolvente orgánico para formar una nueva forma de compuesto de citrato férrico (cuadro 70). Pueden usarse varios disolventes orgánicos, incluyendo, pero sin limitarse a, los disolventes descritos en el cuadro 61, tales como etanol, metanol, butanol, acetona, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, o cualquier otro disolvente orgánico adecuado.

Síntesis de citrato férrico

En una realización de la invención, los materiales de partida para preparar un citrato férrico comprenden una solución 1,85 M de cloruro férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). A la solución de cloruro férrico hexahidratado se le añade un volumen de hidróxido de sodio 5 M necesario para producir una proporción 1:3 entre hierro férrico e ion hidróxido a una tasa de menos de 20 ml por minuto, preferentemente entre 10 ml por minuto y 20 ml por minuto. La temperatura de la mezcla se mantiene por debajo de 40°C, preferentemente entre 10°C y 40°C, mientras que se añade el hidróxido de sodio para formar una suspensión coloidal de polióxido de hierro de hidróxido férrico. Se mide el pH de la suspensión mientras se añade el hidróxido de sodio. Una vez que el pH es superior a 7,0, se enfría la suspensión hasta que esté a menos de 30°C, preferentemente entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 30°C. A continuación se filtra la suspensión a través de un filtro de poros de 1 mm para descomponer los agregados y se eliminan las partículas grandes de precipitado de hidróxido férrico. Seguidamente se centrifuga la suspensión de hidróxido férrico filtrada. Se desecha el sobrenadante, y se centrifuga de nuevo el precipitado de hidróxido férrico para eliminar cualquier sobrenadante residual. A continuación se vuelve a poner en suspensión el hidróxido férrico precipitado con agua destilada. Las etapas de centrifugación-resuspensión se repiten otras dos veces para lavar el precipitado de hidróxido férrico y eliminar las impurezas solubles en agua. A continuación se homogeneiza el precipitado de hidróxido férrico.

Al precipitado se le añade una cantidad de ácido cítrico necesaria para producir una proporción 1:1 entre hierro férrico y citrato. Se calienta la mezcla a entre 80°C y 90°C en un baño de aceite hasta que el color de la mezcla cambie de naranja-pardo a negro-pardo transparente, o hasta que se disuelva todo el precipitado de hidróxido férrico. La reacción se enfría hasta que es inferior a 30°C, preferentemente entre 10°C y 30°C, y se mide el pH para determinar que se encuentra entre 0,8 y 1,5. Se centrifuga la reacción, se recoge el sobrenadante. Se hace precipitar el citrato férrico del sobrenadante por adición de 5 volúmenes de disolvente orgánico.

Pueden usarse diversos disolventes orgánicos, que incluyen etanol, metanol, butanol, acetona, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano. Una vez añadido el disolvente, se agita la mezcla hasta que se forma un precipitado marrón claro. Se centrifuga la suspensión y se desecha el sobrenadante. Se lava y se centrifuga el precipitado con el disolvente dos veces más. A continuación se seca el precipitado en un horno de vacío durante 8 a 16 horas a temperatura ambiente o por cualquier otro proceso industrial adecuado tal como secado en lecho fluidizado. Se pulveriza el precipitado seco con un mortero y se seca durante 8 a 24 horas más a temperatura ambiente. Se pulveriza finamente el precipitado fino mediante nueva moultración y se criba a través de un tamiz de malla de tamaño 45 (35 micrómetros). Se seca la nueva forma de polvo de citrato férrico en el horno de vacío o de nuevo se seca en lecho fluidizado y se seca a temperatura ambiente hasta que 1 hora de secado conduzca a una pérdida de peso de menos del 0,25%.

EJEMPLO 2

Perfil de solubilidad de los compuestos de citrato férrico según la invención

Los compuestos de citrato férrico producidos según los procedimientos descritos anteriormente son más solubles que los compuestos disponibles comercialmente de citrato férrico, en un amplio intervalo de niveles de pH. Según se cree, este aumento en la solubilidad de los compuestos de citrato férrico de la presente invención es consecuencia de la singular área superficial activa significativamente elevada de los compuestos de citrato férrico de la presente invención. Por ejemplo, a pH 8,0, la tasa de disolución intrínseca de citrato férrico de la presente invención es 3,32 veces mayor que el citrato férrico disponible comercialmente. Véase Tabla 1.

Las tasas de disolución intrínsecas de citrato férrico disponible comercialmente se compararon con el citrato férrico de la presente invención. La tasa de disolución intrínseca se define como la tasa de disolución de sustancias puras en la condición de área superficial constante. En la tasa de disolución y la biodisponibilidad de una sustancia farmacológica influyen sus propiedades de estado sólido: cristalinidad, cualidad de amorfo, polimorfismo, hidratación, solvatación, tamaño de partículas y área superficial de partículas. La tasa de disolución intrínseca medida depende de estas propiedades de estado sólido y está determinada normalmente por la exposición de un área superficial constante de un material a un medio de disolución apropiado a la vez que se mantienen constantes la temperatura, la velocidad de agitación y el pH. En la Tabla 1 se presentan las tasas de disolución intrínsecas.

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

Muestra	Tasa de adición de acetona (ml/min)	Tasas de disolución intrínsecas (mg/cm ² /min)	Tasas de disolución intrínsecas medias (mg/cm ² /min)
RFS-12 (sigma / disponible comercialmente)	10,0	0,83	0,83
STM-134 (material de referencia)	10,0	1,88	1,88
PAN031203A (lote experimental 1)	10,0	3,82	3,32
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	

El área superficial activa BET del citrato férrico de la presente invención es al menos 16 veces mayor que el citrato férrico disponible comercialmente. Véase la Tabla 2.

El análisis del área superficial activa se basa en la teoría BET que describe el fenómeno de la interacción entre la masa y la energía y los cambios de fase durante la adsorción de gases en superficies sólidas y en espacios de poros. En la medida del área superficial activa BET, se determina el volumen de una monocapa de gas que permite determinar el área superficial de la muestra usando el área ocupada por una única capa de moléculas gaseosas adsorbidas. La Tabla 2 es una comparación del área superficial activa del citrato férrico de la presente invención con el área superficial activa de los compuestos disponibles comercialmente de citrato férrico.

TABLA 2
Áreas superficiales activas BET de diversas formas de citrato férrico

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

EJEMPLO 3**Procedimientos de uso y ensayo del citrato férrico de calidad farmacéutica en pacientes**

Manipulación y formas de composiciones de ensayo

El citrato férrico se suministra en cápsulas de 500 mg, mientras que el placebo se proporcionará en cápsulas de apariencia idéntica (indistinguibles de las que contienen el fármaco activo); las cápsulas de placebo contendrán 5 sorbitol y colorante para equipararse al color del polvo de las cápsulas activas. Las cubiertas de las cápsulas de placebo serán idénticas a las cubiertas de las cápsulas activas.

Almacenamiento

10 Todos los suministros de fármacos del estudio deben almacenarse en condiciones seguras y no se usarán después de su fecha de caducidad, que está impresa en el envase del fármaco de estudio. Los fármacos del estudio se guardarán en condiciones controladas (15 a 30°C; 59 a 86°F) en un envase cerrado herméticamente, protegidos de la luz.

15 Dosificación

Un estudio piloto reciente comparaba el citrato férrico (3 g al día) con el carbonato de calcio (3 g al día) para reducir el PO₄ del suero en pacientes con nefropatía en fase terminal (NPFT). Esta dosis de citrato férrico se asoció con síntomas digestivos leves y tolerables.

20 Las dosis de citrato férrico elegidas para el estudio o el tratamiento pueden ser desde 1 a 30 gramos de citrato férrico al día. En parte, esto puede depender de la naturaleza de la formulación proporcionada. Por ejemplo, las cápsulas de citrato férrico pueden administrarse hasta una dosis diaria de 15 gramos/día, mientras que la forma de comprimido puede administrarse hasta 30 gramos/día. Así, existe un intervalo muy amplio de regímenes de 25 dosificación comprendidos por la invención.

Valoración de la dosificación óptima para un sujeto

En el contexto de la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal humano o no humano. La 30 dosificación óptima de un sujeto individual o de grupos puede determinarse del modo siguiente. Como dosis de partida ilustrativa se sugiere simplemente una dosis de uno o dos gramos al día. La dosis diaria puede aumentarse en caso necesario hasta que se observe el resultado deseado.

El objeto de la invención es no limitar el intervalo de dosis empleado. Por tanto, dependiendo del sujeto, la dosis 35 diaria administrada puede ser de treinta, cuarenta, cincuenta, sesenta, setenta, ochenta, noventa o cien gramos al día. El perfil de seguridad del citrato férrico de calidad farmacéutica permite la implementación de una amplia variedad de dosis.

Además, la invención pretende no limitarse a cápsulas y comprimidos como formulaciones orales. En la técnica se 40 sabe que puede adaptarse una amplia variedad de formulaciones orales para su uso con la invención.

Ejemplo ilustrativo de un régimen de dosificación

A continuación se proporciona un ejemplo no limitativo de un régimen de dosificación. Esto no significa que la 45 invención se limite a cómo se selecciona una cantidad eficaz de citrato férrico, o a la forma en que se proporciona o la frecuencia de administración de la composición al día. A continuación se ilustra simplemente cómo puede administrarse el citrato férrico y el placebo; por ejemplo, en forma de cápsulas de 500 mg de apariencia idéntica. Todos los pacientes pueden recibir (en forma ciega) 4 cápsulas con cada comida, de forma diaria, durante 28 días. Se indicará a los pacientes que tomen la medicación de estudio en un plazo de 10 minutos después de terminar la 50 comida (desayuno, comida y cena).

El número cápsulas de placebo y cápsulas activas que se tomarán en cada comida son:

Grupo de placebo del estudio

55 4 cápsulas de placebo, con el desayuno
4 cápsulas de placebo, con la comida
4 cápsulas de placebo con la cena

Grupo de citrato férrico 2 g al día 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 la comida
- 5 2 cápsulas de citrato férrico y 2 cápsulas de placebo con la cena

Grupo de citrato férrico 4 g al día

- 2 cápsulas de citrato férrico y 2 cápsulas de placebo con el desayuno
- 10 3 cápsulas de citrato férrico y 1 cápsula de placebo con la comida
- 3 cápsulas de citrato férrico y 1 cápsula de placebo con la cena

Grupo de citrato férrico 6 g al día

- 15 4 cápsulas de citrato férrico con el desayuno
- 4 cápsulas de citrato férrico con la comida
- 4 cápsulas de citrato férrico con la cena

Planificación clínica y evaluaciones

- 20 La participación de cada paciente en el ensayo dura hasta 8 semanas: el periodo de cribado (aproximadamente 1-2 semanas), un periodo de reposo farmacológico de 1-2 semanas y 4 semanas de tratamiento con medicación de estudio.

25 Visita de cribado 1 (días de estudio -30 a -15)

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

- 1. Antecedentes médicos, lo que incluye medicaciones concomitantes.
- 30 2. Datos demográficos.
- 3. Exploración física, lo que incluye altura, peso y constantes vitales.
- 4. Entrevista sobre la dieta, con un procedimiento de recuerdo de 24 horas, para evaluar la ingesta en la dieta de calcio y fósforo, tres veces durante el periodo de cribado, que incluirá un día de diálisis, un día sin diálisis y un día del fin de semana. Nota: La entrevista sobre la dieta puede realizarse también, en parte o en la totalidad, durante el
- 35 periodo de reposo farmacológico.
- 5. Evaluación de laboratorio:
 - a. Hematología: recuento sanguíneo completo (RSC) con recuento diferencial, plaquetas.
 - b. Productos químicos: sodio, potasio, cloro, bicarbonato, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), creatinina, glucosa
 - 40 (aleatoria), aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, calcio en suero, fosfato en suero, magnesio
 - c. Niveles de colesterol total y LDL
 - d. -HCG en suero para mujeres de edad fértil
 - e. Panel de hierro: hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y capacidad de unión de hierro
 - 45 total.
- 6. ECG de 12 derivaciones.
- 7. Se dará instrucciones a los pacientes para el periodo de reposo farmacológico (Días de estudio -14 a -1):
- 50
 - a. Se dejarán de tomar todos los agentes de unión a fosfato en el Día -14
 - b. Se interrumpirán todos los tratamientos de hierro (orales o intravenosos) en el Día -14
 - c. Se indicará a los pacientes que han recibido una dosis estable de vitamina D o calcitriol durante 1 mes antes de la inscripción que mantengan su dosis actual durante todo el estudio
 - 55 d. Se aconsejará a los pacientes que eviten cambios en la dieta y los antiácidos que contengan calcio o magnesio (otras medicaciones).

Visita de cribado 2 (Días de estudio -7 +/- 1 día)

Evaluación de laboratorio de suero PO₄. Los pacientes con valores séricos en el Día -7 de PO₄ ≥ 5,5 mg/dL y ≤ 10 mg/dL pueden ser aleatorizados antes de que se complete el periodo de reposo farmacológico de 2 semanas. El día de aleatorización se convertirá automáticamente en el Día 0. Los pacientes con un nivel de fosfato en el Día -7 de ≥ 10 mg/dL serán retirados del estudio y se les indicará que reanuden sus medicaciones previas al estudio.

5

Día de estudio 0 (aleatorización y dosificación)

1. Exploración física, lo que incluye peso y constantes vitales.
2. Consulta sobre episodio adversos.
- 10 3. Consulta sobre medicación concomitante.
4. Evaluaciones de laboratorio de referencia:
 - a. PO₄ en suero;
 - b. Ca en suero;
 - 15 c. Panel de hierro: hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y capacidad de unión de hierro total. Las evaluaciones de laboratorio de referencia pueden realizarse hasta 3 días antes del Día 0.
5. Se aleatorizarán los pacientes con un nivel de PO₄ ≥ ,5 mg/dL y ≤ 10 mg/dL y se dispensará un suministro de 15 días de medicación del estudio. Se indicará a los pacientes que inicien la medicación del estudio en un plazo de 10 minutos después de terminar la siguiente comida en el Día 0.

20

Día de estudio 14 (evaluación en el punto medio)

En el Día de estudio 14 +/- 1 día se realizarán los siguientes procedimientos:

25

1. Exploración física que incluye peso y constantes vitales.
2. Consulta sobre episodio adverso.
3. Consulta sobre medicación concomitante.
4. Dispensación de un suministro adicional de 15 días de la medicación del estudio. Todas las cápsulas devueltas deben contarse y anotarse en el Formulario de informe de casos.
- 30 5. Evaluación de laboratorio:
 - a. Hematología: RSC con recuento diferencial, plaquetas.
 - b. Productos químicos: sodio, potasio, cloro, bicarbonato, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa (aleatoria), AST, ALT, ALP, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, calcio, fosfato, magnesio.
 - 35 c. Panel de hierro: hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y capacidad de unión de hierro total.
 - d. Niveles de colesterol total y LDL.
- 40 Nota: Los pacientes con un nivel de fosfato en el Día 14 de > 10 mg/dL se retirarán del estudio y se les indicará que reanuden sus medicaciones anteriores al estudio.

Día de estudio 28 (Evaluación de final del estudio)

45 En el Día de estudio 28 +/- 1 día o en el día de terminación temprana se realizarán los siguientes procedimientos.

1. Exploración física que incluye peso y constantes vitales
2. Consulta sobre episodio adverso.
3. Consulta sobre medicación concomitante.
- 50 4. Evaluación de laboratorio:
 - a. Hematología: RSC con recuento diferencial, plaquetas
 - b. Productos químicos: sodio, potasio, cloro, bicarbonato, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa (aleatoria), AST, ALT, ALP, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, calcio, fosfato, magnesio.
 - 55 c. Niveles de colesterol total y LDL
 - d. Panel de hierro: hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y capacidad de unión de hierro total.
5. ECG de 12 derivaciones

6. Se indicará a los pacientes que reanuden sus medicaciones anteriores al estudio después de completar el estudio.

Tratamiento y análisis de los datos

5 GloboMax será el centro principal de tratamiento de los datos, supervisión y coordinación. Para cada sujeto se proporcionarán formularios de informe de casos (FIC). En los FIC los sujetos no se identificarán por su nombre ni por sus iniciales. El FIC será supervisado en los centros clínicos y será recogido por el monitor de estudio de GloboMax. Los FIC auditados se usarán para crear archivos de datos electrónicos.

10 Tres categorías principales de criterios de valoración reflejan las cuestiones bioquímicas y clínicas abordadas en un principio.

15 Las cuestiones clínicas y bioquímicas adicionales se abordan cuando aparecen. Por tanto, los criterios de valoración no limitan la totalidad de los hallazgos y las medidas relevantes recogidos en estos estudios o en estudios futuros.

Criterios de valoración primarios

20 El cambio en la concentración sérica de PO_4 en los Días 14 y 28 con respecto a la referencia.

Criterios de valoración secundarios

El cambio en la concentración sérica de calcio en los Días 14 y 28 con respecto a la referencia.

25 El cambio en el hierro, la ferritina, el porcentaje de saturación de transferrina y la capacidad de unión de hierro total en los Días 14 y 28 con respecto a la referencia.

El cambio en el producto $Ca \times PO_4$ en los Días 14 y 28 con respecto a la referencia.

30 Criterios de valoración de seguridad

La seguridad se vigilará mediante un registro de los episodios adversos y los resultados de las exploraciones físicas, las constantes vitales y las pruebas de laboratorio en cada visita de estudio.

35 También se han establecido reglas específicas para la retirada del estudio, basándose en datos de laboratorio, para garantizar la seguridad de los pacientes. Un ejemplo no limitativo de dichos criterios se ilustra mediante los siguiente:

Si el nivel sérico de fosfato de un paciente aumenta a ≥ 10 mg/dL en cualquier momento durante el periodo de estudio, el paciente se retirará del estudio.

40 **EJEMPLO 4**

Estudio aleatorizado en doble ciego controlado por placebo y de una diversidad de dosis de los efectos del citrato férrico en fosfato en suero en pacientes con nefropatía en fase terminal (NPFT)

45 Objetivos: (1) Determinar el efecto del citrato férrico en dosis de 2, 4 y 6 g al día administradas TID (tres veces al día), durante 28 días sobre los niveles séricos de fosfato (PO_4) en pacientes con nefropatía en fase terminal (NPFT). (2) Evaluar la seguridad del citrato férrico en dosis de 2, 4, 6 g al día, administradas TID, durante 28 días en pacientes con NPFT.

50 Fármaco de estudio: Citrato férrico divulgado en la serie de EE.UU. nº 11/206.981 y el documento WO-2004/07.444.

Diseño del estudio: Estudio aleatorizado en doble ciego controlado por placebo y de una diversidad de dosis para evaluar el efecto del citrato férrico en las concentraciones séricas de fosfato en pacientes con NPFT en hemodiálisis.
55 Se evalúa a los pacientes en los Días de estudio 14 y 28 para verificar la efectividad medida por las concentraciones séricas de fosfato. También se evalúa la seguridad en los pacientes que recibieron una o más dosis de medicación del estudio.

Duración del estudio: 8 semanas (incluido el periodo de cribado, 2 semanas de reposo farmacológico, 4 semanas de

tratamiento)

Los resultados muestran una disminución en los valores séricos de PO_4 y $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ a 0, 2, 4 y 6 g/día (suministrados TID inmediatamente después de las comidas, es decir, en un plazo de 10 minutos). El citrato férrico se administra 5 por vía oral, y se suministra igualmente tres veces al día.

La capacidad del citrato férrico de reducir el nivel sérico de fosfatos en pacientes con NPFT quedó demostrada. No se observaron cambios significativos en el nivel sérico de calcio durante los 28 días para placebo, a 2, 4 y 6 g/día. Sin embargo, los niveles de $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ han disminuido y fueron estadísticamente significativos para una dosis de 6 g/día en los días 14 y 28. Los resultados indican también que la calcificación puede revertirse o estabilizarse después del tratamiento con citrato férrico. Las Tablas mostradas a continuación resumen los datos del estudio.

TABLA 3
Resumen de resultados

	Respuesta a la dosis	Significación estadística	Regresión lineal
PO_4 en suero (mg/dL) Día 14 Día 28	No Sí	No Sí (6 g/día)	P=0,0523 P=0,0073
Ca en suero (mg/dL) Día 14 Día 28	No No	No No	N.S. N.S.
$\text{Ca} \times \text{PO}_4$ (mg/dL) ² Día 14 Día 28	Sí Sí	No Sí (6 g/día)	P=0,0401 P=0,0158
* N.S.: No significativo			

15

TABLA 4
Resumen de $[\text{PO}_4]$ en suero (mg/dL)

	Placebo (N=16)	2 g/día (N=31)	4 g/día (N=32)	6 g/día (N=32)	Respuesta a la dosis
$[\text{PO}_4]$ en suero (mg/dL) en Día 0	7,2 ± 1,43	7,2 ± 1,23	7,1 ± 1,27	7,3 ± 1,33	N/D
$[\text{PO}_4]$ en suero (mg/dL) en Día 14	6,7 ± 1,22	6,7 ± 1,50	6,4 ± 1,56	6,3 ± 1,72	No (P=0,0523)
$[\text{PO}_4]$ en suero (mg/dL) en Día 28	7,2 ± 1,19	6,9 ± 2,22	6,0 ± 1,33	5,8 ± 1,76*	Sí

* P<0,05, cambio significativo en la base de referencia en comparación con placebo

20

TABLA 5
Resumen de $[\text{Ca}]$ en suero (mg/dL)

	Placebo (N=16)	2 g/día (N=31)	4 g/día (N=32)	6 g/día (N=32)	Respuesta a la dosis
$[\text{Ca}]$ en suero (mg/dL) en Día 0	8,71 ± 0,779	8,78 ± 0,981	9,02 ± 0,913	8,99 ± 0,812	No
$[\text{Ca}]$ en suero (mg/dL) en Día 14	8,91 ± 0,782	9,01 ± 1,232	9,47 ± 0,990	9,13 ± 0,909	No
$[\text{Ca}]$ en suero (mg/dL) en Día 28	8,74 ± 0,830	9,00 ± 0,953	9,29 ± 0,960	9,26 ± 0,865	No

* P<0,05, cambio significativo en la base de referencia en comparación con placebo

25

TABLA 6
Resumen de $[\text{Ca}] \times [\text{PO}_4]$ en suero (mg/dL)²

	Placebo (N=16)	2 g/día (N=31)	4 g/día (N=32)	6 g/día (N=32)	Respuesta a la dosis
$[\text{Ca}] \times [\text{PO}_4]$ (mg/dL) ² en Día 0	62,8 ± 13,91	62,9 ± 13,25	63,5 ± 10,69	65,8 ± 12,19	N/D
$[\text{Ca}] \times [\text{PO}_4]$ (mg/dL) ² en Día 14	59,9 ± 12,19	60,3 ± 16,50	59,9 ± 13,89	57,5 ± 16,27	Sí
$[\text{Ca}] \times [\text{PO}_4]$ (mg/dL) ² en Día 28	63,2 ± 12,55	61,7 ± 21,25	55,4 ± 13,36	54,1 ± 17,68*	Sí

* P<0,05, cambio significativo en la base de referencia en comparación con placebo

TABLA 7
Episodios adversos emergentes del tratamiento

	Placebo (N=16) # Episodio (%)	2 g/día (N=33) # Episodio (%)	4 g/día (N=34) # Episodio (%)	6 g/día (N=33) # Episodio (%)
Número total de sujetos con al menos un episodio adverso (T#at1AE)	7 (43,8)	16 (48,5)	12 (35,3)	17 (51,5)
Clasificado por término preferido (TP)				
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)
Clasificado por clase de órgano de sistema/TP				
Trastornos digestivos (véase TP anterior)	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 cutáneos y de tejidos SC	0 (0,0)	3(9,1)	0 (0,0)	4 (12,1)
Clasificado por COS/TP/gravedad				
T#at1AE, leve	7 (43,8)	13 (39,4)	9 (26,5)	14 (42,4)
T#at1AE, moderado	0 (0,0)	6 (18,2)	3 (8,8)	2(6,1)
T#at1AE, 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)
Clasificado por COS/TP/relación				
T#at1AE, claramente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T#at1AE, probablemente	1 (6,3)	2(6,1)	2 (5,9)	5 (15,2)
T#at1AE, posiblemente	3 (18,8)	5 (15,2)	6 (17,6)	2(6,1)
Trastorno digestivo, claramente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastorno digestivo, probablemente	1 (6,3)	2 (6,1)	2 (5,9)	5(15,2)
Trastorno digestivo, posiblemente	3 (18,8)	3(9,1)	6 (17,6)	1 (3,0)

Tal como se muestra en las Figuras 2 y 3, los tratamientos que usan citrato férrico de calidad farmacéutica proporcionan varias ventajas con respecto al citrato férrico de calidad química. En general, mientras el citrato férrico de calidad farmacéutica muestra una eficacia aproximadamente igual a la del citrato férrico de calidad química, consigue estos resultados con menos efectos secundarios adversos que el citrato férrico de calidad química.

La Figura 2 indica también que los efectos secundarios asociados con la administración de citrato férrico de calidad farmacéutica no fueron estadísticamente diferentes de los asociados con el placebo. Una ventaja de este perfil de seguridad es que un paciente individual puede tener su dosificación de citrato férrico de calidad farmacéutica valorada en una amplia variedad de dosis con menos preocupación acerca de los efectos secundarios. De esta forma, el tratamiento individual de un paciente puede adaptarse para que se adecue a sus necesidades y tolerancias específicas.

Disminución en el nivel de creatinina en suero

El valor de la filtración glomerular (FG) está relacionado con el daño renal estructural y se usa como regla práctica para medir la función renal. La FG puede estimarse mediante los biomarcadores de creatinina en suero. A medida que se deteriora la función renal, el riñón pierde su función de excretar la creatinina de manera efectiva y provoca la retención de creatinina en el organismo. Por tanto, el aumento de creatinina en suero indica un descenso de la FG y es un signo importante de deterioro renal.

En una extensión abierta de un estudio clínico de fase II: "estudio aleatorizado en doble ciego controlado con placebo y de una diversidad de dosis de los efectos del citrato férrico en el fosfato en suero en pacientes con nefropatía en fase terminal (NPFT)", a algunos de los pacientes se les administraron 2-6 g/día de citrato férrico y se vigiló el nivel sérico de creatinina para evaluar la función renal. Varios pacientes que recibieron 6 g/día de citrato férrico parecieron mostrar una tendencia a una disminución del nivel sérico de creatinina, lo que implica que el citrato férrico puede modificar, ralentizar y detener o prevenir la nefropatía crónica en progresión. En las Figuras 5-6 se muestran los resultados de 2 pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Citrato férrico para su uso en un procedimiento de prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, en el que el citrato férrico puede obtenerse por un procedimiento que comprende las etapas de:
- 5 a) obtención de cloruro férrico hexahidratado;
 b) adición de hidróxido de sodio al cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla que comprende polióxido de hierro;
- 10 c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla;
 d) adición de ácido cítrico cristalino al precipitado;
 e) calentamiento del ácido cítrico cristalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y
 f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico.
- 15 2. Citrato férrico para su uso según la reivindicación 1 que tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min.
3. Citrato férrico para su uso según la reivindicación 1 que tiene una tasa de disolución de 2 mg/cm²/min a 4 mg/cm²/min.
- 20 4. Citrato férrico para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el citrato férrico se administra a una dosis de 2 a 20 g/día.
5. Citrato férrico para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el citrato férrico se
 25 administra por vía oral.
6. Uso de una composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para la prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, en el que la composición comprende citrato férrico, y el citrato férrico puede obtenerse por un procedimiento que comprende las etapas de:
- 30 a) obtención de cloruro férrico hexahidratado;
 b) adición de hidróxido de sodio al cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla que comprende polióxido de hierro;
 c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla;
- 35 d) adición de ácido cítrico cristalino al precipitado;
 e) calentamiento del ácido cítrico cristalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y
 f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico.
7. Uso según la reivindicación 6, en el que la composición está en una forma adecuada para
 40 administración oral.
8. Uso según la reivindicación 6 ó 7, en el que el citrato férrico tiene una tasa de disolución de al menos 2 mg/cm²/min.
- 45 9. Uso según la reivindicación 7 ó 8, en el que el citrato férrico tiene una tasa de disolución de 2 mg/cm²/min a 4 mg/cm²/min.
10. Una forma que puede administrarse por vía oral de citrato férrico para su uso en prevención, reversión, mantenimiento o ralentización de la progresión de la nefropatía crónica, comprendiendo la forma que
 50 puede administrarse por vía oral preparada a partir de una composición farmacéutica una forma de citrato férrico que puede obtenerse por un procedimiento que comprende las etapas de:
- a) obtención de cloruro férrico hexahidratado;
 b) adición de hidróxido de sodio al cloruro férrico hexahidratado en condiciones estables para producir una mezcla
 55 que comprende polióxido de hierro;
 c) aislamiento de un precipitado a partir de la mezcla;
 d) adición de ácido cítrico cristalino al precipitado;
 e) calentamiento del ácido cítrico cristalino y el precipitado para formar una solución de citrato férrico; y
 f) precipitación de citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico por un disolvente orgánico.

11. La forma en que puede administrarse por vía oral para su uso según la reivindicación 10, en el que el citrato férrico tiene una tasa de disolución de al menos $2 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$.
- 5 12. La forma en que puede administrarse por vía oral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que la forma que puede administrarse por vía oral es un comprimido.

Figura 1

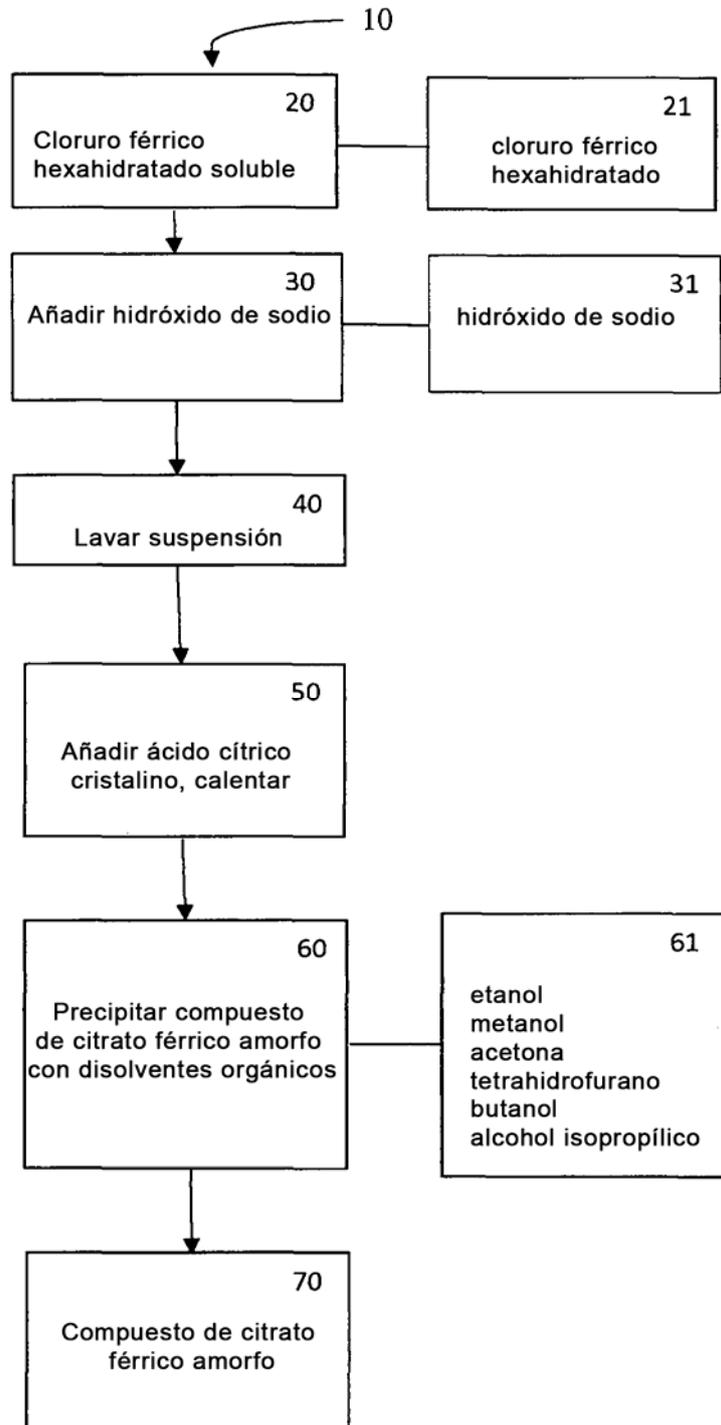


Figura 2

	Citrato férrico de calidad farmacéutica Estudio clínico fase II 2005								Citrato férrico de calidad química Estudio clínico en Taiwán 1998		Citrato férrico de calidad química Estudio clínico en EE.UU. 1998	
	Placebo (N=16)		Citrato férrico 2 g/día (N=33)		Citrato férrico 4 g/día (N=34)		Citrato férrico 6 g/día (N=33)		Citrato férrico 3 g/día (N=45)		Citrato férrico 4,5 g/día (N=14)	
	# Episodios	%	# Episodios	%	# Episodios	%	# Episodios	%	# Episodios	%	# Episodios	%
Diarrea	2	12,5%	3	9,1%	1	2,9%	1	3,0%	9	20,0%	3	21,4%
Heces sueltas	1	6,3%	0	0,0%	1	2,9%	1	3,0%	3	6,7%	5	35,7%
Estreñimiento	0	0,0%	0	0,0%	2	5,9%	1	3,0%	4	8,9%	1	7,1%
Meteorismo	1	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,0%	5	11,1%	3	21,4%
Náuseas	0	0,0%	2	6,1%	0	0,0%	1	3,0%	0	0,0%	0	0,0%

Figura 3

Fósforo sérico (mg/dl)

	Citrato férrico de calidad farmacéutica Estudio clínico 2005				Citrato férrico calidad química Estudio clínico en Taiwán 1998	Citrato férrico calidad química Estudio clínico en EE.UU. 1998
	Placebo	Citrato férrico 2 g/día (N=33)	Citrato férrico 4 g/día (N=34)	Citrato férrico 6 g/día (N=33)	Citrato férrico 3 g/día (N=45)	Citrato férrico 4,5 g/día (N=14)
Día 0 (referencia)	7,2±1,4	7,2±1,2	7,1±1,3	7,3±1,3	6,7±1,9	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 la referencia	-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

	Citrato férrico de calidad farmacéutica Estudio clínico 2005				Citrato férrico calidad química Estudio clínico en Taiwán 1998	Citrato férrico calidad química Estudio clínico en EE.UU. 1998
	Placebo	Citrato férrico 2 g/día (N=33)	Citrato férrico 4 g/día (N=34)	Citrato férrico 6 g/día (N=33)	Citrato férrico 3 g/día (N=45)	Citrato férrico 4,5 g/día (N=14)
Día 0 (referencia)	62,8±14,0	62,9±13,3	63,5±10,7	65,8±12,2	60,8±17,1	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 la referencia	-0,3±19,3	-1,1±20,7	-8,1±14,7	-11,7±15,4	-9,0±22,9	-8,5±23,5

Figura 4

Tasa de mortalidad entre pacientes en diálisis con hiperfosfatemia

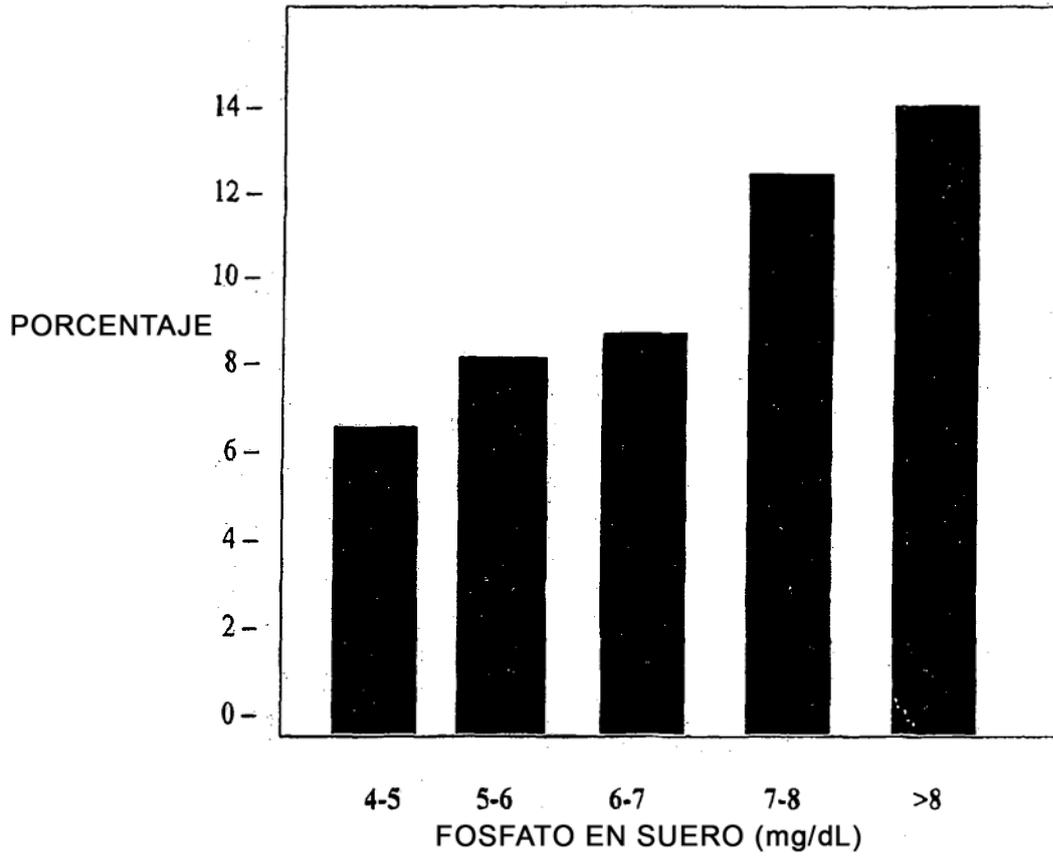


Figura 5

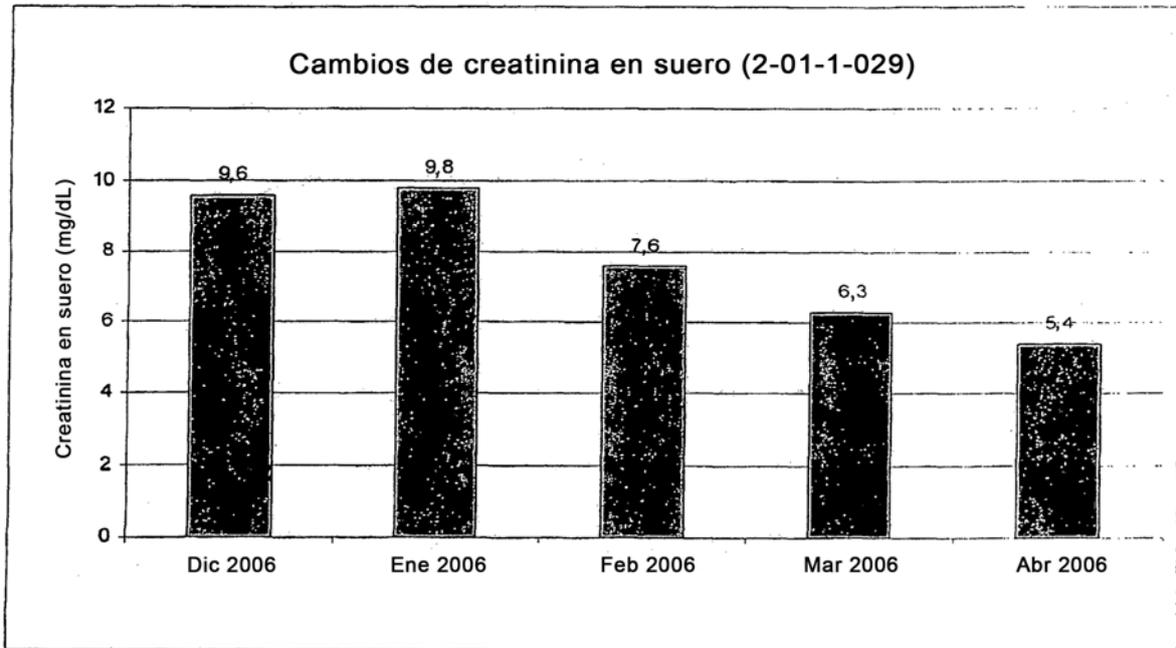


Figura 6

