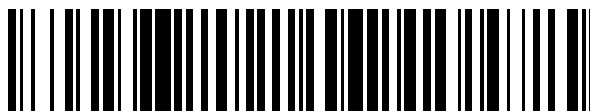


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 433**

51 Int. Cl.:

A61K 31/715 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2007 PCT/US2007/000176**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2007 WO07081744**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2007 E 07716309 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 1973549**

54 Título: **Métodos y composiciones para la administración de hierro**

30 Prioridad:

06.01.2006 US 757119 P

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

21.02.2017

73 Titular/es:

**VIFOR (INTERNATIONAL) AG (100.0%)
Rechenstrasse 37
9001 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

**HELENEK, MARY JANE;
TOKARS, MARC L. y
LAWRENCE, RICHARD P.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 602 433 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

Métodos y composiciones para la administración de hierro

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a complejos de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con el hierro.

Antecedentes

10 Se sabe que la terapia con hierro parenteral es eficaz en una variedad de enfermedades y afecciones, incluyendo, pero no limitadas a, la deficiencia severa de hierro, anemia por deficiencia de hierro, problemas de absorción intestinal de hierro, intolerancia intestinal de hierro, casos en los que la ingesta regular de una preparación de hierro por vía oral no está garantizada, deficiencia de hierro, donde no hay respuesta a la terapia oral (p.ej., pacientes en diálisis), y situaciones en las que las que casi no se forman o no se forman en absoluto reservas de hierro, pero serían importantes para una terapia adicional (p.ej, combinadas con eritropoyetina). Geisser et al., *Arzneimittelforschung* (1992) 42(12), 1439-1452. Existen varias formulaciones parenterales de hierro disponibles comercialmente. Sin embargo, muchos medicamentos de hierro parenterales disponibles en la actualidad, si bien son supuestamente eficaces para reponer las reservas de hierro, tienen riesgos para la salud y limitaciones de dosificación asociados con su uso.

15 Las formulaciones parenterales de hierro disponibles actualmente aprobadas para su uso en los EE.UU. incluyen el hierro dextrano (p.ej, InFed, Dexferrum), complejo de gluconato férrico de sodio en sacarosa (Ferrlecit), y hierro sacarosa (Venofer®). Aunque las reacciones graves y potencialmente mortales se producen con más frecuencia con el hierro dextrano, también se sabe que ocurren con otros productos parenterales de hierro. Además, también se producen reacciones sin peligro para la vida tales como artralgia, dolor de espalda, hipotensión, fiebre, mialgias, prurito, vértigo y vómitos. Estas reacciones, aunque no son peligrosas para la vida, a menudo impiden la dosificación adicional y, por tanto, la reposición de hierro.

20 El hierro dextrano, el primer producto de hierro parenteral disponible en los Estados Unidos (EEUU), se ha asociado con una incidencia de reacciones de tipo anafilactoide (es decir, disnea, sibilancias, dolor de pecho, hipotensión, urticaria, angioedema). Véase, *en general* Fishbane, *Am J Kidney Dis* (2003) 41(5Supl), 18-26; Landry et al. (2005) *Am J Nephrol* 25, 400-410, 407. Se cree que esta alta incidencia de reacciones anafilactoides está causada por la formación de anticuerpos contra el radical de dextrano. Otros productos de hierro parenteral (p.ej, hierro sacarosa y gluconato de hierro) no contienen el radical de dextrano, y la incidencia de la anafilaxia con estos productos es marcadamente inferior. Fishbane, *Am J Kidney Dis* (2003) 41(5Supl), 18-26; Geisser et al., *Arzneimittelforschung* (1992) 42(12), 1439-1452. Sin embargo, las características físicas de, por ejemplo, el gluconato de hierro y el hierro sacarosa conducen a limitaciones de la dosificación y del tipo de administración. Las características negativas incluyen alto pH, alta osmolaridad, límites de dosificación bajos (p.ej, máximo de 500 mg de hierro una vez por semana, sin exceder de 7 mg de hierro/kg de peso corporal), y la larga duración de la administración (p.ej, 100 mg de hierro a lo largo de al menos 5 minutos en forma de un inyectable, 500 mg de hierro a lo largo de al menos 3,5 horas en forma de una infusión por goteo). Además, las sustancias de elevado peso molecular inyectables producen más reacciones alérgicas que las correspondientes sustancias de bajo peso molecular. Geisser et al. (1992) *Arzneimittelforschung* 42: 1439-52.

25 El Ferumoxylol es una formulación parenteral de hierro más nueva pero con información limitada en cuanto a su eficacia y administración. Véase, *p. ej.*, Landry et al. (2005) *Am J Nephrol* 25, 400-410, 408; y Spinowitz et al. (2005) *Kidney Intl* 68, 1801-1807; Patente de Estados Unidos Núm. 6.599.498.

30 Varios estudios farmacocinéticos indican que las dosis de complejos de hierro superiores a 200 mg de hierro son generalmente inadecuadas y que el modelo de terapia convencional prescribe aplicaciones repetidas de dosis más bajas lo largo de varios días. Véase Geisser et al, (1992) *Arzneimittelforschung* 42: 1439-52. Por ejemplo, para lograr la reposición de hierro bajo modelos de terapia actuales, una dosis total de 1 g requiere típicamente 5 a 10 sesiones durante un período prolongado de tiempo. Estos modos de entrega incurren en gastos significativos para suministros, tales como tubos y líquido de infusión, tiempo de enfermería costoso, múltiples administraciones, e incomodidad para el paciente.

35 Marchasin et al (1964) *Blood* 23 (3), 354-358 describen el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro con hierro dextrano por vía intravenosa y menciona dosis únicas de 1000 mg y 2000-3000 mg de hierro dextrano.

Compendio de la Invención

40 Entre los diversos aspectos de la presente invención se encuentra la provisión de un tratamiento para enfermedades, trastornos o afecciones asociados con el hierro, con formulaciones de hierro. En resumen, por lo tanto, la presente invención se refiere a complejos de hidratos de carbono con hierro para su uso en el tratamiento que se pueden administrar parenteralmente a dosificaciones de una sola unidad relativamente altas, proporcionando así un medio seguro y eficaz para el suministro de una dosis total de hierro en un menor número de sesiones en el

transcurso del tratamiento terapéutico.

Específicamente, la invención se refiere a un complejo de hidrato de carbono de hierro en una unidad de dosificación única de al menos 0,6 gramos y hasta 1,5 gramos de hierro elemental para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro,

5 en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro es un complejo de carboximaltosa férrica;

en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro tiene un componente hidrato de carbono sustancialmente no inmunogénico; y

en donde la unidad de dosificación única se administra parenteralmente a un paciente en 15 minutos o menos.

10 Las presentes enseñanzas incluyen el uso del complejo de hidrato de carbono de hierro en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro a través de la administración de al menos 0,6 gramos de hierro elemental a través de una unidad de dosificación única de un complejo de hidrato de carbono de hierro a un sujeto que tiene necesidad de dicha terapia.

15 En diversas realizaciones, el uso es en el tratamiento de la anemia. En algunas realizaciones, la anemia es una anemia por deficiencia de hierro, tal como la asociada con la pérdida crónica de sangre; pérdida aguda de sangre; embarazo; parto; desarrollo infantil; desarrollo psicomotor y cognitivo en niños; espasmos del llanto; hemorragia uterina profusa; menstruación; hemoptisis crónica recurrente; siderosis pulmonar idiopática; hemorragia interna crónica; hemorragia gastrointestinal; infecciones parasitarias; enfermedad renal crónica; diálisis; cirugía o trauma agudo; e ingestión crónica de alcohol, ingestión crónica de salicilatos, ingestión crónica de esteroides; ingestión crónica de agentes anti-inflamatorios no esteroideos, o ingestión crónica de agentes estimulantes de la eritropoyesis. En algunos aspectos, la anemia es anemia por enfermedad crónica, tal como artritis reumatoide; cáncer; leucemia de Hodgkin; leucemia no Hodgkiniana; quimioterapia del cáncer; enfermedad inflamatoria intestinal; colitis ulcerosa; tiroiditis; hepatitis; lupus eritematoso generalizado; polimialgia reumática; esclerodermia; enfermedad mixta del tejido conectivo; síndrome de Sjogren; insuficiencia cardíaca congestiva/cardiomiopatía; o anemia geriátrica idiopática. En algunas realizaciones, la anemia es debida a la alteración de la absorción de hierro o una mala nutrición, tal como la anemia asociada con enfermedad de Crohn; cirugía gástrica; ingestión de productos farmacéuticos que inhiben la absorción de hierro; y uso crónico de calcio. En diversas realizaciones, el uso es para tratar el síndrome de piernas inquietas; la donación de sangre; la enfermedad de Parkinson; la pérdida de cabello; o el trastorno por déficit de atención.

20 En algunas realizaciones, la unidad de dosificación única de hierro elemental es de al menos aproximadamente 0,7 gramos; al menos aproximadamente 0,8 gramos; al menos aproximadamente 0,9 gramos; al menos aproximadamente 1,0 gramos; al menos aproximadamente 1,1 gramos; al menos aproximadamente 1,2 gramos; al menos aproximadamente 1,3 gramos; al menos aproximadamente 1,4 gramos.

25 En algunas realizaciones, la unidad de dosificación única de hierro elemental se administra en aproximadamente 10 minutos o menos, aproximadamente 5 minutos o menos, o aproximadamente 2 minutos o menos.

En diversas realizaciones, el sujeto no experimenta una reacción adversa significativa a la administración de la unidad de dosificación única.

30 En diversas realizaciones, el complejo de hidrato de carbono de hierro tiene un pH entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 7,0; osmolaridad fisiológica; un tamaño del núcleo de hierro no superior a aproximadamente 9 nm; un tamaño de partícula de diámetro medio no mayor de aproximadamente 35 nm; una semivida en sangre de entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 20 horas; un componente hidrato de carbono sustancialmente no inmunogénico; y sustancialmente ninguna reactividad cruzada con anticuerpos anti-dextrano.

35 En diversas realizaciones, el complejo de hidrato de carbono de hierro contiene aproximadamente 24% a aproximadamente 32% de hierro elemental; contiene de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% de carbohidrato; tiene un peso molecular de aproximadamente 90.000 daltons a aproximadamente 800.000 daltons, o alguna de sus combinaciones.

40 En algunas realizaciones preferidas, el complejo de carboximaltosa férrica contiene de aproximadamente 24% a aproximadamente 32% de hierro elemental, de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% de carbohidrato, y es de aproximadamente 100.000 daltons a aproximadamente 350.000 daltons. En algunas realizaciones preferidas, el complejo de carboximaltosa férrica se obtiene a partir de una solución acuosa de sal de hierro (III) y una solución acuosa del producto de oxidación de una o más maltodextrinas utilizando una solución acuosa de hipoclorito a un valor de pH en el intervalo alcalino, en donde, cuando se aplica una maltodextrina, su equivalente de dextrosa se encuentra entre 5 y 20, y cuando se aplica una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa se encuentra entre 5 y 20 y el equivalente de dextrosa de cada maltodextrina individual contenida en la mezcla se encuentra entre 2 y 20. En algunas realizaciones preferidas, el complejo de carboximaltosa férrica tiene una fórmula química de $[\text{FeO}_x(\text{OH})_y(\text{H}_2\text{O})_z]_n \{[(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_m (\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_7)]_l\}_k$, donde n es aproximadamente 103, m es

aproximadamente 8, l es aproximadamente 11, y k es aproximadamente 4; contiene aproximadamente 28% de hierro elemental; y tiene un peso molecular de aproximadamente 150.000 Da. En algunas realizaciones preferidas, el complejo de carboximaltosa férrica es hierro (III) polinuclear de hidróxido de 4(R)-(poli-(1 → 4)-O-α-glucopiranosil)oxi-2(R),3(S),5 (R),6-tetrahidroxi-hexanoato.

- 5 En diversas realizaciones, el complejo de hidrato de carbono de hierro comprende un núcleo de hierro con un tamaño medio del núcleo de hierro de no más de aproximadamente 9 nm. En algunas realizaciones, el tamaño medio del núcleo de hierro es al menos aproximadamente 1 nm, pero no mayor de aproximadamente 9 nm; al menos aproximadamente 3 nm pero no mayor de aproximadamente 7 nm; o al menos aproximadamente 4 nm pero no mayor de aproximadamente 5 nm.
- 10 En diversas realizaciones, el tamaño medio de una partícula del complejo de hidrato de carbono de hierro es no mayor de aproximadamente 35 nm. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula no es mayor de aproximadamente 30 nm. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula no es mayor de aproximadamente 25 nm. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula no es mayor de aproximadamente 20 nm; no mayor de aproximadamente 15 nm; no mayor de aproximadamente 10 nm; o al menos aproximadamente 6 nm pero no mayor de aproximadamente 7 nm.

15 El complejo de hidrato de carbono de hierro se administra por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa o intramuscular. En algunas realizaciones, el complejo de hidrato de carbono de hierro se infunde por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la unidad de dosificación única del complejo de hidrato de carbono de hierro se infunde por vía intravenosa a una concentración de aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente, por ejemplo, aproximadamente 250 ml de diluyente o aproximadamente 20 215 ml de diluyente. En algunas realizaciones, el complejo de hidrato de carbono de hierro se inyecta por vía intravenosa en forma de embolada. En ciertas realizaciones, el complejo de hidrato de carbono de hierro se inyecta por vía intravenosa en forma de embolada a una concentración de aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente, por ejemplo, aproximadamente 250 ml de 25 215 ml de diluyente. En algunas realizaciones, el complejo de hidrato de carbono de hierro se infunde por vía intramuscular a una concentración de aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente, por ejemplo, aproximadamente 250 ml de diluyente o aproximadamente 215 ml de diluyente. En algunas realizaciones, el complejo de hidrato de carbono de 30 500 mg de hierro elemental en menos de aproximadamente 10 ml de diluyente.

En diversas realizaciones, el uso en el tratamiento también incluye una segunda administración del complejo de hidrato de carbono de hierro después de la recurrencia de al menos un síntoma de la enfermedad, trastorno, o afección tratados.

- 35 En diversas realizaciones, el uso en el tratamiento también incluye una segunda administración del complejo de hidrato de carbono de hierro después de 1 día a 12 meses después de la primera administración.

En una realización preferida, el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro comprende administrar por vía intravenosa a un sujeto que lo necesite un complejo de carboximaltosa férrica en una unidad de dosificación única de al menos aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente en 40 aproximadamente 5 minutos o menos; en donde el complejo de carboximaltosa férrica comprende un núcleo de hierro con un tamaño medio del núcleo de hierro de al menos aproximadamente 1 nm, pero no mayor de aproximadamente 9 nm; el tamaño medio de una partícula del complejo de carboximaltosa férrica es no mayor de aproximadamente 35 nm; y el complejo de carboximaltosa férrica se administra infundido por vía intravenosa o 45 inyectado por vía intravenosa a una concentración de aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente. En algunos estas realizaciones, el complejo de carboximaltosa férrica es hierro (III) polinuclear de hidróxido de 4(R)-(poli-(1→4)-O-α-glucopiranosil)oxi-2(R),3(S),5(R),6-tetrahidroxi-hexanoato. En algunas de estas realizaciones, el complejo de carboximaltosa férrica se obtiene a partir de una solución acuosa de sal de hierro (III) y una solución acuosa del producto de oxidación de una o más maltodextrinas utilizando una solución acuosa de hipoclorito a un valor de pH en el intervalo alcalino, en 50 donde, cuando se aplica una maltodextrina, su equivalente de dextrosa se encuentra entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20, y cuando se aplica una mezcla de varias maltodextrinas el equivalente de dextrosa se encuentra entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 y el equivalente de dextrosa de cada maltodextrina individual contenida en la mezcla se encuentra entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20.

Otros objetos y características serán en parte evidentes y en parte indicados más adelante.

55 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una serie de micrografías electrónicas que representan el tamaño de las partículas de los tres complejos de hidrato de carbono de hierro. La FIG. 1A es una micrografía electrónica que muestra el tamaño de partícula de Dexferrum (hierro dextrano). La FIG. 1B es una micrografía electrónica que muestra el tamaño de

partícula de Venofer (un hierro sacarosa). La FIG. 1C es una micrografía electrónica que muestra el tamaño de partícula de hierro (III) polinuclear de hidróxido de 4(R)-(poli-(1→4)-O-α-glucopiranosil)oxi-2(R),3(S),5(R),6-tetrahidroxi-hexanoato ("VIT-45", un complejo de carboximaltosa férrica).

La FIG. 2 es una representación esquemática de un complejo de carboximaltosa férrica ilustrativo.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención hace uso de complejos de hidrato de carbono de hierro que se pueden administrar parenteralmente a dosificaciones unitarias relativamente altas para el tratamiento terapéutico de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con el hierro. En general, los estados indicativos de una necesidad de una terapia con altas dosificaciones unitarias únicas de los complejos de hidrato de carbono de hierro incluyen, pero no se limitan a anemia por deficiencia de hierro, anemia por enfermedad crónica, y estados caracterizados por el metabolismo disfuncional del hierro. El tratamiento eficaz de estas, y otras, enfermedades y afecciones con formulaciones parenterales de hierro (suministrado a dosificaciones unitarias únicas inferiores a las descritas en la presente memoria) es conocido generalmente en la técnica. Véase, p.ej., Van Wyck et al. (2004) J Am Soc Nephrol 15, S91-S92. La presente invención se refiere al uso de complejos de hidrato de carbono de hierro que se pueden administrar parenteralmente a dosificaciones unitarias únicas relativamente altas, proporcionando de este modo un medio seguro y eficaz para el suministro de una dosis total de hierro en un menor número de sesiones en el curso del tratamiento terapéutico.

La anemia ferropénica se asocia, por ejemplo, con pérdida crónica de sangre; pérdida aguda de sangre; embarazo; parto; desarrollo infantil; desarrollo psicomotor y cognitivo de los niños; espasmos del llanto; hemorragia uterina profusa; menstruación; hemoptisis crónica recurrente; siderosis pulmonar idiopática; hemorragia interna crónica; hemorragia gastrointestinal; infecciones parasitarias; enfermedad renal crónica; diálisis; cirugía o trauma agudo; e ingestión crónica de alcohol, ingestión crónica de salicilatos, ingestión crónica de esteroides; ingestión crónica de agentes anti-inflamatorios no esteroideos, o ingestión crónica de agentes estimulantes de la eritropoyesis.

La anemia por enfermedad crónica se asocia con, por ejemplo, artritis reumatoide; cáncer; leucemia de Hodgkin; leucemia no Hodgkiniana; quimioterapia del cáncer; enfermedad inflamatoria intestinal; colitis ulcerosa; tiroiditis; hepatitis; lupus eritematoso generalizado; polimialgia reumática; esclerodermia; enfermedad mixta del tejido conectivo; síndrome de Sjögren; insuficiencia cardíaca congestiva/cardiomiopatía; y anemia geriátrica idiopática.

La anemia también se asocia con, por ejemplo, enfermedad de Crohn; cirugía gástrica; ingestión de productos farmacéuticos que inhiben la absorción de hierro; y uso crónico de calcio.

Los estados caracterizados por el metabolismo disfuncional del hierro y tratables con dosificaciones unitarias únicas de complejos de hidrato de carbono de hierro descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, síndrome de piernas inquietas; donación de sangre; enfermedad de Parkinson; pérdida de cabello; y trastorno por déficit de atención.

Una vez más, cada uno de los estados, enfermedades, trastornos y afecciones anteriormente mencionados, así como otros, pueden beneficiarse de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria. En general, el tratamiento de un estado, enfermedad, trastorno o afección incluye prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos en un mamífero que puede sufrir, o está predispuesto al estado, enfermedad, trastorno o afección, pero todavía no experimenta o muestra sus síntomas clínicos o subclínicos. El tratamiento también puede incluir la inhibición del estado, la enfermedad, el trastorno o la afección, p.ej., detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos. Además, el tratamiento puede incluir aliviar la enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión del estado, enfermedad, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El beneficio para un sujeto que se vaya a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el paciente o para el médico. Las medidas de eficacia de la terapia de reemplazo de hierro generalmente se basan en la medición de los parámetros relacionados con el hierro en la sangre. El objetivo del tratamiento es por lo general para devolver tanto las reservas de hierro como de Hb a los niveles normales. Por lo tanto, la eficacia de la terapia de reemplazo de hierro puede ser interpretado en términos de la capacidad de normalizar los niveles de Hb y los depósitos de hierro. La eficacia del tratamiento con una o más dosis unitarias únicas de complejo de hidrato de carbono de hierro, como se describe en la presente memoria, se puede demostrar, por ejemplo, mediante la mejora de la saturación de ferritina y transferrina, y en el aumento de los niveles de hemoglobina en pacientes anémicos. Las reservas de hierro se pueden evaluar mediante la interpretación de los niveles de ferritina sérica. La TfS se utiliza con frecuencia, además, para diagnosticar deficiencias de hierro absolutas o funcionales. En pacientes con deficiencia de hierro, la transferrina en suero es elevada y disminuirá después del tratamiento con hierro satisfactorio.

55 Administración

Las composiciones de complejos para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos o afecciones se administran en dosis unitarias únicas de 0,6 gramos de hierro elemental a 1,5 gramos de hierro elemental. La

administración de dosis unitarias únicas puede ser, por ejemplo, a lo largo de intervalos de tiempo predeterminados o en respuesta a la aparición y/o reaparición de los síntomas. Por ejemplo, el complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse de nuevo después de la recurrencia de al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno. Como otro ejemplo, el complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse de nuevo en algún período de tiempo después de la administración inicial (p.ej, después de 4 días a 12 meses).

Cualquier vía de suministro de la dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de hierro es aceptable siempre y cuando el hierro del complejo de hierro se libere de tal manera que se traten los síntomas. La unidad de dosificación única de complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo intravenosa o intramuscular. La administración intravenosa puede ser suministrada en forma de embolada o preferentemente en forma de infusión. Por ejemplo, la dosis unitaria única del complejo de hidrato de carbono de hierro puede ser infundida por vía intravenosa a una concentración de aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente, preferiblemente de aproximadamente 215 ml de diluyente o aproximadamente 250 ml de diluyente. El complejo de hidrato de carbono de hierro puede ser inyectado intravenosamente en forma de embolada. Por ejemplo, el complejo de hidrato de carbono de hierro puede ser inyectado intravenosamente en forma de embolada a una concentración de aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente, preferiblemente de aproximadamente 215 ml de diluyente o aproximadamente 250 ml de diluyente. El complejo de hidrato de carbono de hierro se puede infundir por vía intramuscular a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente, preferiblemente, aproximadamente 250 ml de diluyente o aproximadamente 215 ml de diluyente. Si se aplica en forma de infusión, el complejo de hidrato de carbono de hierro se puede diluir con solución salina estéril (p.ej, hierro (III) polinuclear de hidróxido de 4(R)-(poli-(1→4)-O- α -glucopiranosil)oxi-2(R),3(S),5(R),6-tetrahidroxihexanoato ("VIT-45") de NaCl al 0,9% m/V o 500 mg de hierro en hasta 250 ml de NaCl). El complejo de hidrato de carbono de hierro puede ser inyectado por vía intravenosa en forma de embolada sin dilución. Como ejemplo, el complejo de hidrato de carbono de hierro puede ser inyectado por vía intramuscular a una concentración de aproximadamente 500 mg de hierro elemental en menos de aproximadamente 10 ml de diluyente, preferiblemente aproximadamente 5 ml.

En general, la dosis total de hierro dependerá del déficit de hierro del paciente. Un experto en la técnica puede adaptar la dosis de hierro total requerida para un sujeto, evitando la sobrecarga de hierro, puesto que se tiene que evitar una sobredosis con respecto a la cantidad requerida total de hierro, como es el caso para todas las preparaciones de hierro.

La dosis total de hierro se puede suministrar como una dosificación de unidad única o una serie de dosificaciones unitarias únicas. Un nivel de dosificación de unidad única adecuado será de al menos 0,6 gramos de hierro elemental, particularmente al menos 0,7 gramos; al menos 0,8 gramos; al menos 0,9 gramos; al menos 1,0 gramos; al menos 1,1 gramos; al menos 1,2 gramos; al menos 1,3 gramos; al menos 1,4 gramos. Por ejemplo, una unidad de dosificación única es de al menos 1,0 gramos de hierro elemental. Como otro ejemplo, una dosificación de unidad única es de 1,5 gramos de hierro elemental.

Un nivel de dosificación de unidad única adecuado también se puede determinar sobre la base del peso del paciente. Por ejemplo, un nivel de dosificación de unidad única apropiado será generalmente de al menos 9 mg de hierro elemental por kg de peso corporal, particularmente al menos 10,5 mg/kg, al menos 12 mg/kg, al menos 13,5 mg/kg, al menos 15 mg/kg, al menos 16,5 mg/kg, al menos 18 mg/kg, al menos 19,5 mg/kg, al menos 21 mg/kg, al menos 22,5 mg/kg, al menos 24 mg/kg, al menos 25,5 mg/kg, al menos 27 mg/kg, al menos 28,5 mg/kg, al menos 30 mg/kg, al menos 31,5 mg/kg, al menos 33 mg/kg, al menos 34,5 mg/kg, al menos 36 mg/kg, o al menos 37,5 mg/kg.

Una dosificación de unidad única se administra en 15 minutos o menos. Por ejemplo, una dosificación de unidad única puede ser administrada en 14 minutos o menos, 13 minutos o menos, 12 minutos o menos, 11 minutos o menos, 10 minutos o menos, 9 minutos o menos, 8 minutos o menos, 7 minutos o menos, 6 minutos o menos, 5 minutos o menos, 4 minutos o menos, 3 minutos o menos, o 2 minutos o menos.

La administración de hierro se puede producir como un suministro de una dosis unitaria única o a lo largo del curso de tratamiento que implica la liberación de múltiples dosis unitarias únicas. Se pueden administrar múltiples dosis unitarias únicas, por ejemplo, a lo largo de intervalos de tiempo predeterminados o en respuesta a la aparición y la reaparición de los síntomas. La frecuencia de dosificación depende de la enfermedad o trastorno que se vaya a tratar, la respuesta de cada paciente individual, y la cantidad administrada de hierro elemental. Un régimen apropiado de dosificación adecuada para permitir que el cuerpo absorba el hierro del torrente sanguíneo puede ser, por ejemplo, un curso de terapia de una vez al día a una vez cada dieciocho meses.

Tal dosificación de unidad única consecutiva puede ser diseñada para suministrar una dosificación total relativamente alta de hierro a lo largo de un período relativamente bajo de tiempo. Por ejemplo, se puede administrar una dosis unitaria única (p.ej, 1.000 mg) cada 24 horas. Como ilustración, se puede suministrar una dosis total de 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, o 5000 mg de hierro elemental a través de dosis unitarias únicas diarias consecutivas de 600 mg a aproximadamente 1000 mg de hierro elemental. Dado que se puede introducir una dosis unitaria única de 1000 mg por vía intravenosa en un paciente en una forma concentrada a lo largo de, por ejemplo,

dos minutos, del protocolo de administración proporciona al facultativo y al paciente un medio eficaz, eficiente y seguro para suministrar hierro elemental.

5 Como otro ejemplo, se puede administrar una dosis unitaria única cada 3-4 días. Como ejemplo adicional, se puede administrar una dosis unitaria única una vez por semana. Alternativamente, las dosis unitarias únicas de complejo de hierro se pueden administrar *ad hoc*, es decir, a medida que los síntomas reaparecen, siempre que se consideren las medidas de seguridad que practican los profesionales médicos.

10 Se entenderá, sin embargo, que la dosis específica y la frecuencia de administración para cualquier paciente particular puede variarse y depende de una variedad de factores, incluyendo la actividad del complejo de hierro empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese complejo, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, las combinaciones de fármacos, la gravedad y la naturaleza de la afección particular, y el anfitrión sometido a terapia.

A continuación se proporcionan sólo unos pocos ejemplos de los protocolos de tratamiento para diversas enfermedades o trastornos.

15 El complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse como una dosis unitaria única para el tratamiento de Síndrome de Piernas Inquietas. Por ejemplo, se pueden inyectar intravenosamente 1000 mg de hierro elemental de una carboximaltosa férrica (p.ej, hierro (III) polinuclear de hidróxido de 4(R)-(poli-(1→4)-O-α-glucopiranosil)oxi-2(R),3(S),5(R),6-tetrahidroxi-hexanoato) en forma de una dosis única (p.ej, de 1,5 a 5 mg de hierro/ml en solución salina normal) a un sujeto que padece Síndrome de Piernas Inquietas. Un solo tratamiento intravenoso puede proporcionar alivio de los síntomas durante un período prolongado de tiempo, de aproximadamente dos a doce meses, aunque el alivio se puede garantizar durante períodos más cortos o más largos. Véase la Publicación de Patente de Estados Unidos Núm. 2004/0180849, Incorporada a la presente memoria como referencia. Si se desea, los cambios después de la infusión en el estado del hierro del sistema nervioso central pueden ser verificados utilizando mediciones de ferritina (y otras proteínas relacionadas con hierro) del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de las reservas de hierro del cerebro utilizando MRI. Los cambios después de la infusión en el Síndrome de Piernas Inquietas se evalúan utilizando mediciones subjetivas (p.ej, diario del paciente, escala de valoración) y objetivas (p.ej, P50, SIT, Medidores de Actividad de las Piernas) convencionales del estado clínico. Si se desea, para evaluar mejor los valores de mejoramiento de los síntomas del SPI, valores de LCR y hierro sérico, se obtienen antes del tratamiento mediciones de MRI en el cerebro y evaluaciones clínicas completas con pruebas de sueño e inmovilización, aproximadamente dos semanas después del tratamiento, y de nuevo doce meses más tarde o cuando regresan los síntomas. Las clasificaciones clínicas, los registros del Medidor de Actividad de las Piernas y la ferritina sérica se obtienen mensualmente después del tratamiento. Los cambios de ferritina en el LCR también pueden utilizarse para evaluar la disipación de los síntomas.

35 El complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse como una dosis unitaria única para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro secundaria a hemorragia uterina profusa. Por ejemplo, se puede inyectar una dosis unitaria única de 1.000 mg de hierro elemental de una carboximaltosa férrica en aproximadamente 250 cc de solución salina normal por vía intravenosa en un sujeto que sufre de anemia por deficiencia de hierro secundaria a hemorragia uterina profusa a lo largo de 15 minutos cada semana hasta que se ha administrado una dosis de déficit de hierro calculado. La dosis de déficit de hierro se puede calcular como sigue:

Si TSAT inicial < 20% o Ferritina Inicial < 50 ng/ml:

40
$$\text{Dosis} = \text{Peso inicial (kg)} \times (15 - \text{Hgb Inicial [g/dL]} \times 2,4 + 500 \text{ mg}$$

O

Si TSAT inicial > 20% o Ferritina Inicial > 50 ng/ml:

$$\text{Dosis} = \text{Peso inicial (kg)} \times (15 - \text{Hgb Inicial [g/dL]} \times 2,4$$

(NOTA: La Hgb inicial es igual a la media de las dos

45 últimas Hgb del laboratorio central)

50 El complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse como una dosis unitaria única para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. A un sujeto diagnosticado de anemia por deficiencia de hierro se le puede inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa una dosis de 1000 mg de hierro en forma de VIT- 45 (o 15 mg/kg de peso <66 kg) en 250 cc de solución salina normal durante 15 minutos. Los sujetos con anemia por deficiencia de hierro secundaria a Enfermedad Renal Crónica (ERC) dependiente o no de diálisis de conformidad con las directrices de K/DOQI en general, tendrán Hb <12 g/dl; TSAT <25%; y ferritina <300 ng/mL. Los sujetos con anemia por deficiencia de hierro secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal en general, tendrán Hb <12 g/dl; TSAT <25%; y ferritina <300 ng/mL. Los sujetos con anemia por deficiencia de hierro secundaria a otras afecciones generalmente tendrán Hb <12 g/dl; TSAT <25%; y ferritina <100 ng/mL.

Sujeto que lo necesita

- Las dosis unitarias únicas de hierro intravenoso descritas en la presente memoria se pueden administrar a un sujeto en el que hay una necesidad clínica de suministro rápido de hierro o en dosis más altas y/o en sujetos con deficiencia funcional de hierro, tales como los de tratamiento con eritropoyetina. Una determinación de la necesidad de tratamiento con hierro parenteral está dentro de las capacidades de un experto en la técnica. Por ejemplo, la necesidad se puede evaluar mediante el control de nivel de hierro de un paciente. El diagnóstico de la deficiencia de hierro puede basarse en pruebas de laboratorio apropiadas, por ejemplo, hemoglobina (Hb), ferritina sérica, hierro sérico, saturación de transferrina (TfS), y glóbulos rojos hipocrómicos.
- Una determinación de la necesidad de tratamiento con dosificaciones altas de hierro parenteral también se puede establecer a través del diagnóstico de un paciente que padecía una enfermedad, trastorno o estado que están asociados con la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro. Por ejemplo, muchos pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben eritropoyetina requerirán hierro intravenoso para mantener los niveles de hierro objetivo. Como otro ejemplo, la mayoría de los pacientes de hemodiálisis requerirán la administración repetida de hierro intravenoso, debido a la pérdida de sangre asociada a la diálisis y el equilibrio negativo de hierro resultante.
- La frecuencia de seguimiento puede depender de la enfermedad, trastorno o afección que afecten o puedan afectar al paciente. Por ejemplo, en una terapia con eritropoyetina de iniciación para el paciente, los índices de hierro son verificados mensualmente. Como otro ejemplo, en pacientes que han alcanzado el intervalo objetivo de Hb o están recibiendo tratamiento con hierro intravenoso, la TSAT y los niveles de ferritina pueden ser controlados cada 3 meses.
- El estado de hierro de un paciente puede ser indicativo de una deficiencia de hierro absoluta o funcional, ambas las cuales pueden ser tratadas con las composiciones y métodos descritos en la presente memoria. Una deficiencia de hierro absoluta se produce cuando está disponible una cantidad insuficiente de hierro para satisfacer los requerimientos del organismo. La insuficiencia puede ser debida a la ingesta insuficiente de hierro, la reducción de la biodisponibilidad de hierro en la dieta, el aumento de la utilización del hierro, o la pérdida crónica de sangre. La deficiencia de hierro prolongada puede conducir a anemia por deficiencia de hierro, una anemia microcítica, hipocrómica en la que hay insuficiencia de las reservas de hierro. La deficiencia de hierro absoluta se indica en general cuando TSAT <20% y ferritina <100 ng/mL.
- La deficiencia funcional de hierro se puede producir cuando hay una falta de liberación de hierro lo suficientemente rápido para mantener el ritmo con las demandas de la médula ósea para la eritropoyesis, a pesar de las reservas adecuadas de hierro total en el organismo. En estos casos, los niveles de ferritina pueden ser normales o altos, pero el suministro de hierro al eritrón es limitado, como se muestra por una baja saturación de transferrina y un aumento del número de eritrocitos microcíticos, hipocrómicos. La deficiencia funcional de hierro puede ser caracterizada por las siguientes características: Respuesta de hemoglobina a eritropoyetina inadecuada; La ferritina sérica puede ser normal o alta; Saturación de transferrina (TSAT) usualmente <20%; y/o reducción del volumen corpuscular medio (MCV) o concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) en los casos graves. La deficiencia de hierro funcional (es decir., se cree que las reservas de hierro son adecuadas, pero no están disponibles para el suministro de hierro) se indica generalmente cuando TSAT <20% y Ferritina > 100 ng/mL.
- La evaluación de la necesidad de terapia con hierro por vía intravenosa como se describe en la presente memoria puede concretarse de acuerdo con la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Véase NKF-K/DOQI, Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease (2000); Am J Kidney Dis (2001) 37(supp 1), S182-S238. La DOQI proporciona prácticas clínicas óptimas para el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal crónica. Las directrices de la DOQI especifican el tratamiento con hierro intravenoso de la enfermedad renal basándose en la hemoglobina, la saturación de transferrina (TSAT), y los niveles de ferritina.
- La evaluación de la necesidad de terapia intravenosa con hierro también puede concretarse de acuerdo con el nivel de hierro objetivo de un paciente. Por ejemplo, el nivel de hemoglobina de un paciente se puede seleccionar como de 11,0 g/dl a 12,0 g/dl (hematocrito de aproximadamente 33% a 36%). Para lograr la hemoglobina objetivo con dosis de eritropoyetina óptimas, se proporciona suficiente hierro, aportado a través de un complejo de hidrato de carbono de hierro, para mantener TSAT \geq 20% y ferritina \geq 100 ng/ml. En los pacientes tratados con eritropoyetina, si los niveles de TSAT están por debajo de 20%, la probabilidad de que la hemoglobina aumente o las dosis de eritropoyetina caigan después de la administración de hierro es alta. La consecución de los niveles de hemoglobina objetivo con dosis óptimas de eritropoyetina se asocia con el suministro de hierro suficiente para mantener TSAT por encima de 20%.
- La terapia con hierro se puede proporcionar para mantener la hemoglobina objetivo, a la vez que la se previene la deficiencia de hierro y también se previene el exceso de hierro. El ajuste de la dosificación de hierro para mantener los niveles objetivo de hemoglobina, el hematocrito, y los parámetros de laboratorio de almacenamiento de hierro está dentro del conocimiento práctico normal de la técnica. Por ejemplo, cuando un paciente es anémico o tiene deficiencia de hierro, se puede administrar hierro intravenoso cuando un paciente tiene una ferritina <800, una TSAT <50, y/o una hemoglobina <12. El exceso de hierro se puede evitar mediante la retención de hierro para TSAT > 50% y/o ferritina > 800 ng/mL.

Cuando un paciente no es anémico o tiene deficiencia de hierro, pero tiene necesidad de la administración de hierro, por ejemplo un paciente que sufre de Síndrome de Piernas Inquietas, los niveles de hemoglobina y TSAT no son necesariamente relevantes, mientras que la ferritina >800 puede proporcionar un general un punto de corte para la administración .

5 Complejo de Carbohidrato con Hierro

Los complejos de hidrato de carbono de hierro están disponibles comercialmente, o tienen síntesis bien conocidas. Los complejos de hidrato de carbono de hierro son complejos de polisacáridos con hierro, es decir, complejos de carboximaltosa férrica.

10 Los solicitantes han descubierto que ciertas características de los complejos de hidrato de carbono de hierro los hacen susceptibles de administración a dosificaciones mucho más altas que las contempladas por los protocolos de administración actuales. Preferiblemente, los complejos de hidrato de carbono de hierro para uso en los métodos descritos en la presente memoria son aquellos que tienen una o más de las siguientes características: un pH casi neutro (p.ej, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7); osmolaridad fisiológica; componente hidrato de carbono estable; un tamaño del núcleo de hierro no superior a aproximadamente 9 nm; tamaño de partícula de diámetro medio no mayor de aproximadamente 35 nm, preferiblemente de aproximadamente 25 nm a aproximadamente 30 nm; suministro lento y competitivo de hierro complejado a los sitios de unión a hierro endógenos; semivida en suero de más de aproximadamente 7 horas; baja toxicidad; componente hidrato de carbono no inmunogénico; ninguna reactividad cruzada con anticuerpos anti-dextrano; y/o bajo riesgo de reacciones anafilácticas/hipersensibilidad.

20 Está dentro del conocimiento práctico de la técnica someter a ensayo diversas características de los complejos de hidrato de carbono de hierro con el fin de determinar la disponibilidad para su uso en los métodos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, el pH y la osmolaridad son determinaciones sencillas realizadas en una formulación de la muestra. Del mismo modo, técnicas tales como la obtención de imágenes mediante micrografías electrónicas, la microscopía electrónica de transmisión y microscopía de fuerza atómica proporcionan métodos directos para analizar tanto el núcleo de hierro como el tamaño de las partículas. Véase, p.ej., la Figura 1; Tabla 1. La estabilidad del complejo de carbohidrato se puede evaluar a través de las propiedades fisicoquímicas tales como las características cinéticas, características termodinámicas y cinéticas de degradación. Véase Geisser et al., *Arzneimittelforschung* (1992) 42(12), 1439-1452. Las técnicas útiles para evaluar las propiedades físicas y electrónicas incluyen espectroscopia de absorción, análisis de difracción de rayos X, microscopía electrónica de transmisión, microscopía de fuerza atómica, y análisis elemental. Véase Kudasheva et al. (2004) *J Inorg Biochem* 98, 1757-1769. La farmacocinética se puede evaluar, por ejemplo, mediante experimentos con trazadores de hierro. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser verificadas y evaluadas como se describen, por ejemplo, Bailie et al. (2005) *Nephrol Dial Transplant*, 20 (7), 1443-1449. La seguridad, eficacia y toxicidad en sujetos humanos se pueden evaluar, por ejemplo, como describen Spinowitz et al. (2005) *Kidney Intl* 68, 1801-1807.

35 Un complejo de hidrato de carbono de hierro particularmente preferido tendrá un pH entre 5,0 y 7,0; osmolaridad fisiológica; un tamaño del núcleo de hierro no superior a 9 nm; tamaño de partícula de diámetro medio no superior a 30 nm; semivida en suero de más de 10 horas; un componente hidrato de carbono no inmunogénico; y ninguna reactividad cruzada con anticuerpos anti-dextrano. Un ejemplo de un complejo de hidrato de carbono de hierro preferido para su uso en los métodos descritos en la presente memoria es un complejo de carboxi-maltosa férrica (p.ej, hierro (III) polinuclear de hidróxido de 4(R)-(poli-(1→4)-O-α-glucopiranosil)oxi-2(R),3(S),5(R),6-tetrahidroxihexanoato, "VIT-45"). Otro ejemplo de un complejo de hidrato de carbono de hierro preferido para su uso en los métodos descritos en la presente memoria es un complejo de óxido de hierro con polisacárido reducido carboxialquilado (p.ej, ferumoxytol, descrito en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.599.498).

45 Preferiblemente, un complejo de hidrato de carbono de hierro, para uso en los métodos descritos en la presente memoria, contiene de aproximadamente 24% a aproximadamente 32% de hierro elemental, más preferiblemente aproximadamente 28% de hierro elemental. Preferiblemente, un complejo de hidrato de carbono de hierro, para su uso en los métodos descritos en la presente memoria, contiene de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% de carbohidrato (p.ej, glucosa total). Preferiblemente, un complejo de hidrato de carbono de hierro, para su uso en los métodos descritos en la presente memoria, es de aproximadamente 90.000 daltons a aproximadamente 800.000 daltons, más preferiblemente de 100.000 daltons a aproximadamente 350.000 daltons.

50 Complejo de carboximaltosa férrica

El complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en los métodos descritos en la presente memoria es un complejo de carboximaltosa férrica. Un ejemplo de un complejo de carboximaltosa férrica es hierro (III) polinuclear de hidróxido de 4(R)-(poli-(1→4)-O-α-glucopiranosil)oxi-2(R),3(S),5(R),6-tetrahidroxihexanoato ("VIT-45"). VIT-45 es un complejo polinuclear de hidrato de carbono de hierro (III)-hidróxido de Tipo I que se puede administrar como terapia de reemplazo de hierro parenteral para el tratamiento de diversas afecciones relacionadas con la anemia, así como otras afecciones relacionadas con el hierro en el metabolismo. VIT-45 puede representarse mediante la fórmula química: $[FeOx(OH)y(H_2O)z]n \{[(C_6H_{10}O_5)_m (C_6H_{12}O_7)_l] k\}$, donde n es aproximadamente 103, m es aproximadamente 8, l es aproximadamente 11, y k es de aproximadamente 4). El peso molecular de VIT-45 es de aproximadamente 150.000 Da. Una representación ilustrativa de VIT-45 se proporciona en la Figura 2.

La velocidad de degradación y las características físico-químicas del complejo de hidrato de carbono de hierro (p.ej, VIT-45) lo convierten en un medio eficiente de suministro de hierro parenteral a las reservas corporales. Es más eficaz y menos tóxico que los complejos de peso molecular inferior tales como complejo de sorbitol/citrato- hierro, y no tiene las mismas limitaciones de alto pH y osmolaridad que conducen a limitaciones de la dosificación y velocidad de administración en el caso de, por ejemplo, hierro sacarosa y gluconato de hierro.

El complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) generalmente no contiene dextrano y no reacciona con anticuerpos de dextrano; por lo tanto, el riesgo de reacciones anafilácticas/hipersensibilidad es muy bajo en comparación con el hierro dextrano. El complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) tiene un pH casi neutro (5,0 a 7,0) y osmolaridad fisiológica, lo que hace posible administrar dosis unitarias únicas superiores durante períodos de tiempo más cortos que otros complejos de hierro-hidrato de carbono. El complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) puede imitar fisiológicamente la ferritina que se produce. El radical carbohidrato del complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) es metabolizado por la vía glicolítica. Al igual que el hierro dextrano, el complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) es más estable que el gluconato de hierro y sacarosa. El complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) produce un suministro lento y competitivo del hierro complejado a los sitios de unión de hierro endógeno que da como resultado una toxicidad aguda de una quinta parte de la del hierro sacarosa. Estas características del complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) permiten la administración de dosis unitarias únicas más altas durante períodos de tiempo más cortos, por ejemplo, que gluconato de hierro o hierro sacarosa. Las dosis unitarias únicas más altas pueden dar como resultado la necesidad de un menor número de inyecciones para reponer las reservas de hierro, y por lo tanto son a menudo más adecuadas para su uso ambulatorio.

Después de la administración intravenosa, el complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) se encuentra principalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. Los estudios farmacocinéticos utilizando la tomografía por emisión de positrones han demostrado una eliminación inicial rápida de VIT-45 con hierro (Fe) marcado radiactivamente $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ de la sangre, con una rápida transferencia a la médula ósea y depósito rápido en el hígado y el bazo. Véase p.ej., Beshara et al. (2003) Br J Haematol 2003; 120(5): 853-859. Ocho horas después de la administración, se observó que 5 a 20% de la cantidad inyectada se encontraba aún en la sangre, en comparación con 2 a 13% de hierro sacarosa. El semivida ($t_{1/2}$) terminal calculada proyectada era de aproximadamente 16 horas, en comparación con los 3 a 4 días para el hierro dextrano y 6 horas para el hierro sacarosa.

El hierro en el complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45) se disocia lentamente del complejo y se puede utilizar de manera eficiente en la médula ósea para la síntesis de Hgb. Bajo la administración de VIT-45, la utilización de glóbulos rojos, seguido durante 4 semanas, varió de 61% a 99%. A pesar de la relativamente mayor captación por la médula ósea, no hubo saturación de los sistemas de transporte a la médula. Por lo tanto, se produce una alta utilización por los glóbulos rojos del complejo de carboximaltosa férrica en pacientes anémicos. Además, la captación reticuloendotelial de este complejo refleja la seguridad de los complejos de polisacáridos. La no saturación de los sistemas de transporte a la médula ósea indicó la presencia de una gran reserva de transporte intersticial (p.ej, transferrina).

Otros estudios realizados en pacientes con anemia por deficiencia de hierro revelaron aumentos en la exposición más o menos proporcionales a las dosis de VIT-45 (la concentración total máxima de hierro sérico fue de aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 320 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de dosis de 500 mg y 1000 mg, respectivamente). En estos estudios, VIT-45 demostró un patrón de eliminación monoexponencial con un $t_{1/2}$ en el intervalo de 7 a 18 horas, con eliminación renal insignificante.

Los estudios de toxicidad de la dosis única han demostrado la seguridad y la tolerancia en roedores y perros de dosis intravenosas de un complejo de carboximaltosa férrica (VIT-45) hasta 60 veces mayores que el equivalente de una infusión intravenosa de 1.000 mg de hierro una vez por semana en seres humanos. Los estudios preclínicos en perros y ratas que VIT-45 en dosis acumulativas de hasta 117 mg de hierro/kg de peso corporal durante 13 semanas no mostraron efectos adversos observados en signos clínicos relacionados con la dosis de la acumulación de hierro en el hígado, bazo y riñones. No se observó irritación local del tejido relacionada con el tratamiento en estudios de tolerancia intra-arterial, perivenosa, o intravenosa en conejo. Las pruebas de mutagenicidad in vitro e in vivo no proporcionaron evidencia de que VIT-45 fuera clastogénico, mutagénico o causara daño cromosómico o toxicidad en las células de la médula ósea. No hubo respuestas específicas a VIT-45 en una prueba de antigenicidad con dextrano.

Aproximadamente 1700 sujetos han sido tratados con un complejo de carboximaltosa férrica (VIT-45) en ensayos clínicos abiertos (véase, p.ej., el Ejemplo 5). Muchos de estos sujetos han recibido al menos una dosis de 15 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1.000 mg) de Vit-45 durante 15 minutos por vía intravenosa. Se ha informado sobre pocos efectos adversos y ningún evento adverso grave o retiradas debidas a eventos adversos relacionados con la administración VIT-45. No se han encontrado cambios adversos clínicamente relevantes en los laboratorios de seguridad.

Las características físico-químicas del complejo de carboximaltosa férrica (p.ej, VIT-45), el patrón de depósito de hierro, y los resultados de los estudios descritos anteriormente demuestran que el complejo de carboximaltosa férrica puede administrarse de forma segura a altas dosis terapéuticas de una sola unidad como se describe en la

presente memoria.

Tamaño de núcleo y de las partículas

5 Los agentes de hierro intravenoso son generalmente nanopartículas esféricas de hierro-hidrato de carbono. En el núcleo de cada partícula es un gel de hierro-oxihidróxido. El núcleo está rodeado por una cubierta de hidrato de carbono que estabiliza el hierro-oxihidróxido, ralentiza la liberación de hierro bioactivo, y mantiene las partículas resultantes en suspensión coloidal. Los agentes de hierro generalmente comparten la misma química básica pero difieren entre sí en el tamaño del núcleo y la identidad y la densidad del hidrato de carbono envolvente. Véase la Tabla 1; Figura 1.

Tabla 1: Tamaño del Núcleo y de las Partículas de los Complejos Hidratos de Carbono de Hierro

	Ensayo de Suministro de Control de Hierro (III)	Tamaño de la partícula (nm) +/- SEM	
	T ₇₅ (min)	Núcleo de hierro	Partícula total
Dexferrum (un hierro dextrano)	122,5	11,8 ± 4	27 ± 6
VIT-45 (una carboximaltosa férrica)	117,8	4,4 ± 1,4	6,7 ± 2,5
Venoferr (un hierro sacarosa)	10,2	2,8 ± 1	6,5 ± 4

10

Las diferencias en el tamaño del núcleo y la química de carbohidratos pueden determinar las diferencias farmacológicas y biológicas, incluyendo la tasa de aclaramiento después de la inyección, la tasa de liberación de hierro in vitro, la evidencia preliminar de la bioactividad de hierro in vivo, y la dosis máxima tolerada y la tasa de infusión.

15

Uno de los principales determinantes de la bioactividad del hierro es el tamaño del núcleo y la razón de superficie a volumen. En general, la tasa de liberación de hierro lábil en cada agente está inversamente relacionada con el tamaño de su núcleo de hierro. Van Wyck (2004) J. Am. Soc. Nefrology 15, S107-S111, S109. Además, la donación de hierro a transferrina in vitro está inversamente relacionada con el tamaño del núcleo. El tamaño del núcleo puede depender del número de átomos de hierro que contenga. Por ejemplo, se calcula que el número de átomos de hierro contenidos dentro de un núcleo de 1 nm es 13, mientras que se calcula un núcleo de 10 nm contiene 12770 átomos de hierro. Cuando los agentes comparten la misma química del núcleo, la tasa de liberación de hierro por unidad de área de superficie es probablemente similar, diferenciándose tal vez por la fuerza del ligando hidrato de carbono-hierro del núcleo unido. Pero para la misma cantidad total de hierro del núcleo, el área de superficie disponible para la liberación de hierro aumenta drásticamente a medida que disminuye el radio del núcleo. Es decir, para la misma cantidad de hierro, cuanto más pequeño es el núcleo, mayor es el área de superficie disponible para la liberación de hierro. Por supuesto, la explicación de esta tendencia no lineal es el hecho de que el volumen es el radio al cubo. En resumen, un conjunto de muchas pequeñas esferas expone una mayor área de superficie total que un conjunto de esferas de mayor tamaño de igual o menor masa.

20

25

30

Un tamaño del núcleo de hierro menor de un complejo de hierro administrado para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos o afecciones permite una distribución más amplia a través de los tejidos, una mayor tasa de liberación de hierro lábil, y aumento de la donación de hierro a transferrina in vitro. Además, el complejo de hierro se distribuye de manera más uniforme y se metaboliza más rápido debido al tamaño de núcleo más pequeño. Pero si el tamaño del núcleo es demasiado pequeño, el complejo de hierro se puede mover a las células que no pueden metabolizar el hierro. En una realización, se administra un complejo de hierro con un tamaño medio del núcleo de hierro de no más de aproximadamente 9 nm. En diversas realizaciones, el tamaño medio del núcleo de hierro es menor de aproximadamente 9 nm pero mayor de aproximadamente 1 nm, aproximadamente 2 nm, aproximadamente 3 nm, aproximadamente 4 nm, aproximadamente 5 nm, aproximadamente 6 nm, aproximadamente 7 nm, o aproximadamente 8 nm. El tamaño del núcleo de hierro puede ser, por ejemplo, la media, entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 9 nm; entre aproximadamente 3 nm y aproximadamente 7 nm; o entre aproximadamente 4 nm y aproximadamente 5 nm.

35

40

45

El peso molecular (es decir, el peso molecular completo del agente) se considera un determinante principal en la farmacocinética, o en otras palabras, la rapidez con que se elimina del torrente sanguíneo. La cantidad de hierro lábil (es decir, biológicamente disponible) está inversamente correlacionada con el peso molecular del complejo de hierro-hidrato de carbono. Van Wyck (2004) J. Am. Soc. Nefrology 15, S107-S111, S109. Es decir, la magnitud del efecto de hierro lábil es mayor en los compuestos de hierro-hidrato de carbono de peso molecular más bajo y menor en los de peso molecular más alto. En general, existe una relación directa entre el peso molecular del agente y el diámetro

medio de la partícula completa (es decir, el núcleo de hierro junto con la cubierta de hidrato de carbono). En diversas realizaciones, el tamaño en diámetro medio de una partícula del complejo de hidrato de carbono de hierro es no mayor de aproximadamente 35 nm. Por ejemplo, el tamaño medio de partícula puede ser no mayor de aproximadamente 30 nm. Como otro ejemplo, el tamaño medio de partícula puede ser no mayor de aproximadamente 25 nm. Como otro ejemplo, el tamaño medio de partícula puede ser no mayor de aproximadamente 20 nm. Como otro ejemplo, el tamaño medio de partícula puede ser no mayor de aproximadamente 15 nm. Como ejemplo adicional, el tamaño medio de partícula puede ser no mayor de aproximadamente 10 nm. Como otro ejemplo, el tamaño medio de partícula puede ser no mayor de aproximadamente 7 nm.

10 Ausencia de reacciones adversas significativas a la administración una unidad de dosificación única

Generalmente, una cantidad segura y eficaz de un complejo de hidrato de carbono de hierro es, por ejemplo, la cantidad que podría causar el efecto terapéutico deseado en un paciente y reducir al mínimo los efectos secundarios no deseados. El régimen de dosificación será determinado por los clínicos expertos, basándose en factores tales como la naturaleza exacta de la afección que se vaya a tratar, la gravedad de la afección, la edad y el estado físico general del paciente, etcétera. En general, los eventos adversos emergentes del tratamiento se producirán en menos de aproximadamente 5% de los pacientes tratados. Por ejemplo, los eventos adversos emergentes del tratamiento se producirán en menos de 4% o 3% de los pacientes tratados. Preferiblemente, los eventos adversos emergentes del tratamiento se producirán en menos de aproximadamente 2% de los pacientes tratados.

20 Por ejemplo, los efectos secundarios no deseables minimizados pueden incluir los relacionados con reacciones de hipersensibilidad, a veces clasificados como de aparición repentina estrechamente relacionados con el momento de la dosificación, incluyendo hipotensión, broncoespasmo, laringoespasmo, angioedema o urticaria o varios de estos juntos. Se informa sobre reacciones de hipersensibilidad con todos los productos de hierro intravenosos actuales independientemente de la dosis. Véase, en general Bailie et al. (2005) *Nephrol Dial Transplant*, 20(7), 1443-1449. Como otro ejemplo, los efectos secundarios indeseables minimizados pueden incluir los relacionados con reacciones de hierro lábiles, a veces clasificado como náuseas, vómitos, calambres, dolor de espalda, dolor en el pecho, y/o hipotensión.

Formulaciones farmacéuticas

30 En muchos casos, una dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de hierro se puede suministrar como una composición sencilla que comprende el complejo de hierro y el tampón en el que se disuelve. Sin embargo, se pueden añadir otros productos, si se desea, por ejemplo, para maximizar el suministro de hierro, la conservación, o para optimizar un método particular de suministro.

35 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica (véase, p.ej., Banker, *Modern Pharmaceutics, Drugs and Pharmaceutical Sciences*, 4ª ed. (2002) ISBN 0824706749; Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª ed. (2005) ISBN 0781746736). Los ejemplos preferidos de tales vehículos o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, soluciones de Ringer y solución de dextrosa. También se pueden incorporar a las composiciones compuestos activos suplementarios. Para la administración intravenosa, el complejo de hidrato de carbono de hierro se diluye preferiblemente en solución salina normal a aproximadamente 2-5 mg/ml. El volumen de la disolución farmacéutica se basa en el volumen seguro para el paciente individual, tal como se determina por un profesional médico.

45 Una composición de complejo de hierro de la invención para su administración se formula para que sea compatible con la vía de administración, tal como inyección intravenosa. Las soluciones y suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral pueden incluir un diluyente estéril, tal como agua para inyectables, solución salina, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. Las preparaciones se pueden incluir en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis fabricados de vidrio o plástico.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su inyección incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF; Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). La composición debe ser estéril y debe ser fluida para ser administrada utilizando una jeringa. Tales composiciones deben ser estables durante la fabricación y almacenamiento y deben conservarse frente a la contaminación de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, poliol (tal como glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido) y otras mezclas adecuadas, compatibles. Diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico y timerosal, pueden contener contaminación por microorganismos. En la composición se pueden incluir agentes isotónicos tales como azúcares,

polialcoholes, tales como manitol, sorbitol, y cloruro de sodio. Las composiciones que pueden retrasar la absorción incluyen agentes tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación de un complejo de hierro en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con un único ingrediente o una combinación de ingredientes según se requiera, seguido de esterilización. Los métodos de preparación de sólidos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles incluyen secado al vacío y secado por congelación para producir un sólido que contiene el complejo de hierro y cualquier otro ingrediente deseado.

10 Los compuestos activos pueden prepararse con vehículos que protegen el compuesto contra la eliminación rápida del organismo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables o biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, polioctoésteres, y poli(ácido láctico). Tales materiales se pueden obtener comercialmente de ALZA Corporation (Mountain View, CA) y NOVA Pharmaceuticals, Inc. (Lake Elsinore, CA), o pueden ser preparados por un experto en la técnica.

15 Una dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse por vía intravenosa en un volumen de vehículo farmacéuticamente aceptable de, por ejemplo, aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml de diluyente. Por ejemplo, una dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse por vía intravenosa en un volumen de vehículo farmacéuticamente aceptable de aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 250 ml de diluyente. Como otro ejemplo, una dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de hierro puede administrarse por vía intravenosa en un volumen de vehículo farmacéuticamente aceptable de aproximadamente 1000 mg de hierro elemental en aproximadamente 215 ml de diluyente.

20 Una composición farmacéutica preferida para su uso en los métodos descritos en la presente memoria contiene VIT-45 como el ingrediente farmacéutico activo (API) con aproximadamente 28% en peso por peso (m/m) de hierro, equivalente a aproximadamente 53% m/m de hierro (III)-hidróxido, aproximadamente 37% m/m de ligando, $\leq 6\%$ m/m de NaCl, y $\leq 10\%$ m/m de agua.

Kits para las composiciones farmacéuticas

30 Las composiciones de complejos de hierro pueden ser incluidas en un kit, recipiente, envase o dispensador, junto con instrucciones para su administración de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria. Cuando la invención se suministra como un kit, los diferentes componentes de la composición pueden envasarse en recipientes separados, tales como ampollas o viales, y mezclarse inmediatamente antes del uso. Tal envasado de los componentes por separado puede permitir el almacenamiento a largo plazo sin perder la actividad de los componentes. Los kits también pueden incluir reactivos en recipientes separados que facilitan la ejecución de una prueba específica, tal como pruebas de diagnóstico.

35 Los reactivos incluidos en los kits se pueden suministrar en recipientes de cualquier tipo de tal manera que se conserve la vida de los diferentes componentes y estos no sean adsorbidos o alterados por los materiales del recipiente. Por ejemplo, las ampollas o viales de vidrio sellados pueden contener complejo de hierro liofilizado o tampón que se han envasado en un gas no reactivo neutro, tal como nitrógeno. Las ampollas pueden consistir en cualquier material adecuado, tal como vidrio, polímeros orgánicos, tales como policarbonato, poliestireno, *etc.*, cerámica, metal o cualquier otro material típicamente empleado para contener reactivos. Otros ejemplos de recipientes adecuados incluyen frascos que se fabrican a partir de sustancias similares a las ampollas, y sobres que consisten en interiores forrados con láminas, tales como aluminio o una aleación. Otros recipientes incluyen tubos de ensayo, viales, matraces, frascos, jeringas, *etc.* Los recipientes pueden tener un puerto de acceso estéril, tal como un frasco que tiene un tapón que puede ser perforado por una aguja de inyección hipodérmica. Otros recipientes pueden tener dos compartimentos que están separados por una membrana fácilmente extraíble que, tras su retirada, permite que los componentes se mezclen. Las membranas extraíbles pueden ser de vidrio, plástico, caucho, *etc.*

45 Los kits también pueden suministrarse con materiales de instrucción. Las instrucciones pueden estar impresas en papel u otro sustrato, y/o pueden ser suministradas en un soporte electrónico legible, tal como un disquete, CD-ROM, DVD-ROM, mini-disco, SACD, disco Zip, cinta de vídeo, cintas de audio, *etc.* Las instrucciones detalladas pueden no estar asociadas físicamente con el kit; en lugar de eso, el usuario puede dirigirse a una dirección de Internet especificada por el fabricante o distribuidor del kit, o suministrada como correo electrónico.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1: Estudios de falta de toxicidad

55 La toxicidad no clínica de VIT-45 es muy baja, como es normal para los complejos polinucleares de hidrato de carbono de hierro(III)-hidróxido de Tipo I. La toxicidad de la dosis única es tan baja que la DL_{50} no pudo ser estimada y es mayor de 2.000 mg de hierro/kg de peso corporal. Los ratones sometidos a ensayo con una dosis única de 250

mg de hierro/kg de peso corporal, inyectada en el plazo de 2 segundos, no mostraron signos de enfermedad. El nivel de dosis no letal más alto de 1000 mg de hierro/kg de peso corporal en ratones y ratas es también muy alto en comparación con una dosis unitaria única de, por ejemplo, 15 mg de hierro/kg de peso corporal una vez por semana en los seres humanos. Estos resultados proporcionan factores de aproximadamente 70 veces la dosis humana, lo que demuestra un amplio margen de seguridad para la toxicidad aguda del producto.

Ejemplo 2: Estudios farmacocinéticos

Las mediciones farmacocinéticas y de glóbulos rojos de VIT-45 marcado con $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ tras la administración i.v. utilizando PET en 6 pacientes mostró una utilización de glóbulos rojos de 61 a 99%. Los 3 pacientes con anemia por deficiencia de hierro mostraron una utilización del hierro radiomarcado de 91 a 99% después de 24 días, en comparación con 61 a 84% para 3 pacientes con anemia renal. El $t_{1/2}$ final para VIT-45 se calculó en aproximadamente 16 horas, en comparación con aproximadamente 6 horas para el hierro sacarosa. En otros dos estudios en pacientes con anemia por deficiencia de hierro, los análisis farmacocinéticos revelaron aumentos en la exposición más o menos proporcional a las dosis de VIT-45 (C_{máx} de aproximadamente 150 µg/ml y 320 µg/ml siguientes a dosis de 500 mg y 1000 mg, respectivamente). VIT-45 demostró un patrón de eliminación monoexponencial con un $t_{1/2}$ en el intervalo de 7 a 18 horas. Hubo eliminación renal insignificante.

Ejemplo 3: Estudios de eficacia

Los principales efectos farmacodinámicos de VIT-45 fueron elevaciones transitorias de los niveles de hierro sérico, TfS y ferritina sérica. Estos efectos se observaron en todos los estudios (cuando se midieron), tras dos dosis únicas y dosis repetidas. El aumento en los niveles de ferritina sérica ilustra la reposición de las reservas de hierro agotadas, que es un efecto bien identificado y deseado de la terapia con hierro. Además, la TfS elevada transitoriamente indicó que la capacidad de fijación de hierro fue casi utilizada completamente después de la infusión de VIT-45.

La eficacia de la terapia sustitutiva de hierro se interpreta principalmente en términos de la capacidad de normalización de los niveles de Hb y los depósitos de hierro. En los estudios de dosis múltiples, los pacientes demostraron un aumento sostenido, desarrollado lentamente, de los niveles de Hb durante la participación en el estudio. En un estudio, 37% y 48% de los pacientes en las Cohortes 1 y 2, respectivamente, habían alcanzado los niveles normales de Hb en la visita de seguimiento de la semana 4, y 75% y 73%, respectivamente, habían alcanzado un aumento ≥ 20 g/L de la Hb en al menos 1 ocasión.

En otro estudio (pacientes que reciben hemodiálisis periódica), la mayoría de los pacientes (61,7%) alcanzaron un aumento de la Hb de ≥ 10 g/L en cualquier momento durante el estudio. La ferritina sérica y los niveles de TfS mostraron una elevación más prolongada después de repetidas infusiones de VIT-45, lo que indica una reposición sostenida de las reservas de hierro. Sin embargo, se evitaron los niveles elevados de ferritina y TfS que indicaban exceso de hierro. En ambos estudios, se produjo una disminución gradual de la transferrina a lo largo del tiempo, indicando también el éxito de la reposición de hierro.

Ejemplo 4: Evaluaciones de la seguridad

Las evaluaciones de la seguridad se realizaron en 73 pacientes con anemia por deficiencia de hierro (27 dosis única, 46 dosis repetidas), y 166 pacientes con anemia renal (3 dosis únicas, 163 de dosis repetidas) que recibieron VIT-45 en dosis individuales de hierro de 100 mg hasta 1000 mg (dosis acumuladas de 100 a 2200 mg). Estos estudios mostraron un perfil de seguridad igual a, o superior a, formulaciones parenterales de hierro disponibles en la actualidad.

En los estudios de dosis única, hubo pocos eventos adversos y no hubo eventos adversos graves o retiradas debidas a eventos adversos. Tampoco hubo cambios adversos clínicamente relevantes relacionados en los signos vitales, ECG de 12 derivaciones o pruebas de seguridad en el laboratorio.

En los estudios de dosis repetidas, no hubo muertes atribuidas a VIT-45, mientras que 10 pacientes experimentaron eventos adversos graves. Todos estos casos se produjeron en pacientes con anemia renal que recibían hemodiálisis y se consideraron no relacionados con el tratamiento con VIT-45. Muy pocos pacientes se retiraron de los estudios debido a eventos adversos emergentes del tratamiento, y sólo 2 retiradas (debido a reacciones alérgicas de la piel) se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento. En cada uno de los estudios de dosis repetidas, los pacientes no experimentaron cambios clínicamente significativos en los ECG de 12 derivaciones que estuvieran relacionados con el tratamiento. No hubo cambios uniformes en los parámetros de seguridad de laboratorio, aunque hubo una baja incidencia (un total de 6 pacientes) de valores de laboratorio referidos como eventos adversos emergentes del tratamiento relacionado con el tratamiento (elevación de CRP, AST, ALT y GGT, pruebas de función hepática anormales y WBC elevada).

Aunque muchos pacientes en estos 2 estudios tenían ferritina sérica por encima de 500 µg/L en al menos 1 ocasión durante el estudio, muy pocos pacientes también tenían valores de TfS $> 50\%$. En general, las elevaciones de la ferritina y la TfS fueron de corta duración. El exceso de hierro se evitó mediante el uso de los programas de dosificación definidos en los estudios.

Ejemplo 5: Estudios de seguridad integrados

El siguiente ejemplo demuestra la seguridad y eficacia de VIT-45 parenteral en el tratamiento de la anemia en una variedad de poblaciones de pacientes, tal como se determina a partir de varios estudios de seguridad integrados.

5 Un total de 2429 sujetos fueron tratados con VIT-45 o agentes control a lo largo de 10 estudios que proporcionaron datos de seguridad para VIT-45. De ellos, 1709 pacientes recibieron VIT-45 (1095 en estudios multicéntricos completados, 584 estudios cruzados de dosis única, controlados con placebo y 30 en estudios farmacocinéticos). La dosis total media de VIT-45 administrada entre los 1095 sujetos en los estudios multicéntricos completados fue de aproximadamente 1300 mg; sin embargo, algunos sujetos recibieron dosis de VIT-45 tan altas como 3400 mg. La mayoría de los sujetos tratados fueron capaces de recibir su requerimiento de hierro calculado en sólo 1 o 2 dosis.

10 La Tabla 2 proporciona un resumen de los estudios con VIT-45 descritos en este ejemplo.

15 El estudio A fue un estudio farmacocinético controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, con aumento de la dosis única, de un solo centro. Los sujetos fueron hombres y mujeres, entre 18 y 45 años de edad, ambos inclusive, con anemia por deficiencia de hierro leve. El tratamiento fue una única inyección IV en embolada de VIT-45 a 100 mg, 500 mg, 800 mg o 1000 mg. Los parámetros farmacocinéticos examinados fueron el hierro sérico total y criterios de valoración farmacodinámicos (ferritina y transferrina en suero, capacidad de fijación de hierro, %TSATpost, hemoglobina, reticulocitos, y concentraciones de receptor de transferrina en suero). Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, evaluaciones clínicas de laboratorio, signos vitales, ECG y exámenes físicos.

20 El estudio B fue un estudio farmacocinético controlado, abierto, de dosis única, de un solo centro. Los sujetos tenían entre 18 y 75 años de edad con deficiencia de hierro o anemia renal sin ninguna otra causa de anemia. Los criterios de inclusión incluyeron concentración de hemoglobina entre 9 y 13 g/dl, ausencia de transfusiones de sangre en los 3 meses anteriores, y ausencia de antecedentes de tratamiento con hierro intravenoso en las últimas 2 semanas. El tratamiento fue una sola inyección en embolada IV de VIT-45 a 100 mg marcada con ^{52}Fe y ^{59}Fe . Los parámetros farmacocinéticos primarios examinados incluyeron la distribución de ^{52}Fe y la incorporación de ^{59}Fe a los glóbulos rojos. Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, evaluaciones clínicas de laboratorio, signos vitales, y exámenes físicos.

30 El estudio C fue un estudio de anemia después del parto con control activo, de dosis múltiple, aleatorizado, multicéntrico, abierto. Los sujetos fueron mujeres, después del parto en el plazo de 10 días después del parto, con la hemoglobina ≤ 10 g/dl al inicio del estudio basándose en la media de 2 valores de hemoglobina tomados ≥ 18 horas después del parto. El tratamiento consistió en dosis una vez por semana de VIT-45 durante seis semanas. La dosificación de VIT-45 se basó en el déficit de hierro calculado (≤ 2500 mg total). Cuando el escrutinio de la saturación de la transferrina sérica (TSAT) fue $\leq 20\%$ o el escrutinio de la ferritina fue ≤ 50 ng/ml, la dosificación = peso antes del embarazo (kg) x (15-hemoglobina inicial [g/dl]) x 2,4 + 500 mg. Cuando TSAT fue $> 20\%$ y el escrutinio de ferritina fue > 50 ng/ml, la dosificación = peso antes del embarazo (kg) x (15-hemoglobina inicial [g/dl]) x 2,4. La infusión de VIT-45 fue de la siguiente manera: ≤ 200 mg, administrada en forma de bolo intravenoso (IVP) sin diluir durante 1-2 minutos; 300-400 mg, administrado en 100 cc de solución salina normal (NSS) a lo largo de 6 minutos; 500-1.000 mg administrados en 250 cc de NSS durante 15 minutos. Para la eficacia primaria, el "éxito" se definió como un aumento de la hemoglobina de ≥ 2 g/dl en cualquier momento entre el inicio y el final del estudio o el tiempo de la intervención, mientras que el "fracaso" se definió como < 2 g/dL de aumento de la hemoglobina en todo momento entre el inicio y el final del estudio o el momento de la intervención. Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, evaluaciones clínicas de laboratorio, signos vitales, y exámenes físicos.

45 El estudio D fue un estudio de anemia después del parto de dosis múltiple, de control activo, aleatorizado, abierto, multicéntrico. Los sujetos fueron mujeres adultas ≥ 18 años de edad con anemia postparto en el plazo de los 6 días después del parto. El tratamiento fue administrado una vez por semana durante un máximo de 3 infusiones. Los pacientes recibieron infusiones IV de 16,7 ml/min para suministrar una dosis máxima de 1000 mg de hierro por infusión. Los pacientes recibieron infusiones de VIT-45 una vez por semana durante un máximo de 3 veces hasta que se alcanzó la dosis acumulativa calculada. Los pacientes ≤ 66 kg recibieron una dosis mínima de 200 mg y una dosis máxima de 15 mg de hierro/kg durante cada infusión. Los pacientes > 66 kg recibieron una dosis de 1000 mg en la primera ocasión de la dosificación, y una dosis mínima de 200 mg y una dosis máxima de 1000 mg en cada dosis subsiguiente. Las dosis de 200 a 400 mg se diluyeron en 100 cc de NSS y 500-1000 mg se diluyeron en 250 cc de NSS. La eficacia primaria fue examinada como el cambio de los niveles basales de hemoglobina de la Semana 12. Los parámetros de seguridad examinados incluyeron los eventos adversos en la madre y el bebé alimentado con leche materna, los eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento, los signos vitales, el electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG), los exámenes físicos, y los paneles de laboratorio clínico.

55 El estudio E fue un estudio de anemia asociada a hemodiálisis, de control activo, aleatorizado, abierto, multicéntrico. Los sujetos fueron sujetos masculinos o femeninos adultos entre las edades de 18 y 80 años (inclusive) que requerían hemodiálisis con deficiencia de hierro secundaria a insuficiencia renal crónica. La dosificación se inició el Día 1, Semana 0 para ambos grupos de tratamiento y continuó 2 o 3 veces a la semana hasta que se alcanzó la dosis acumulativa individual calculada. Los pacientes recibieron 200 mg de VIT-45 durante sus sesiones de

hemodiálisis programadas (2-3 sesiones/semana) hasta que se alcanzó la dosis acumulativa calculada. Se calculó para cada paciente la necesidad de hierro total acumulativa utilizando la fórmula Ganzoni. La Eficacia Primaria se examinó como el porcentaje de pacientes que alcanzaron un aumento de la hemoglobina ≥ 10 g/L a las 4 semanas del inicio. Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, exámenes físicos y evaluaciones de laboratorio clínico.

El estudio F fue un estudio de anemia asociada a hemodiálisis no controlado, de dosis múltiple, abierto, multicéntrico. Los sujetos fueron pacientes hombres y mujeres de 18-65 años de edad, ambos inclusive, con anemia asociada a hemodiálisis que eran sometidos a hemodiálisis de mantenimiento. La duración del tratamiento fue de un máximo de seis semanas. Los pacientes recibieron 200 mg de VIT-45 durante sus sesiones de hemodiálisis programadas (2-3 sesiones/semana) hasta que se alcanzó la dosis acumulativa calculada. La necesidad de hierro total acumulativa se calculó para cada paciente utilizando la fórmula Ganzoni. La eficacia se examinó como la corrección de la deficiencia de hierro y la concentración de hemoglobina del paciente. Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, exámenes físicos, hematología y perfiles químicos sanguíneos, y razón de reducción de urea.

El estudio G fue un estudio de anemia asociada a trastorno gastrointestinal no controlado, abierto de dosis múltiples, multicéntrico. Los sujetos fueron hombres y mujeres de entre 18 y 60 años de edad, ambos inclusive, con anemia por deficiencia de hierro estable moderada secundaria a un trastorno gastrointestinal y un requerimiento de hierro total calculado ≥ 1000 mg; $\geq 50\%$ de los pacientes en cada cohorte requirieron ≥ 1500 mg de hierro total. La duración del tratamiento fue de dosis únicas a intervalos semanales durante un máximo de 4 semanas (Cohorte 1) o 2 semanas (Cohorte 2). La administración de VIT-45 fue mediante inyección IV en bolo de 500 mg (Cohorte 1) ó 1000 mg (Cohorte 2), donde el requerimiento total de hierro para cada paciente, que determinaba cuántas infusiones semanales se recibían, se calculó utilizando la fórmula de Ganzoni. Los parámetros farmacocinéticos examinados fueron el hierro sérico total y criterios de valoración farmacodinámicos (hemoglobina, ferritina, TSAT). Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, evaluaciones clínicas de laboratorio, signos vitales, ECG, exámenes físicos, y ferritina sérica elevada (> 500 mg/l) y TSAT elevada ($> 45\%$).

El estudio H fue un estudio de anemia asociada a trastorno gastrointestinal de control activo, abierto, aleatorizado de dosis múltiples, multicéntrico. Los sujetos fueron hombres y mujeres de entre 18 y 80 años, ambos inclusive, con anemia por deficiencia de hierro secundaria a enfermedad crónica inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) y un requisito de hierro total calculado de al menos 1000 mg de hierro total. El tratamiento fue infusiones de VIT-45 semanales, con un máximo de 3 infusiones permitidas en un solo ciclo de tratamiento. La administración consistió en una infusión el Día 1, con infusiones posteriores a intervalos semanales hasta un máximo de 1000 mg de hierro por dosis. Las dosis se continuaron hasta que el paciente recibió la dosis acumulativa basándose de su necesidad individual de hierro. La eficacia primaria se examinó como el cambio desde el inicio hasta la Semana 12 en la hemoglobina. Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, exámenes físicos y evaluaciones de laboratorio clínico.

El estudio I fue un estudio de anemia debida a hemorragia uterina profusa de control activo, aleatorizado, multicéntrico, de dosis múltiples, abierto. Los sujetos fueron mujeres mayores de 18 años de edad con anemia ferropénica secundaria a hemorragia uterina profusa. La duración del tratamiento fue de seis semanas. La dosificación de VIT-45 se basó en el déficit de hierro calculado de la siguiente manera: cuando TSAT inicial $\leq 20\%$ o ferritina inicial ≤ 50 ng/ml, la dosis total de VIT-45 en mg = peso inicial (kg) x (15- hemoglobina inicial [g/dl]) x 2,4 + 500; cuando TSAT inicial $> 20\%$ y ferritina inicial > 50 ng/ml, la dosis total de VIT-45 en mg = peso inicial (kg) x (15- hemoglobina inicial [g/dl]) x 2.4. Para la administración, se administraron ≤ 200 mg como un IVP sin diluir durante 1-2 minutos; se administraron 300-400 mg en 100 cc de NSS a lo largo de 6 minutos; y se administraron 500-1.000 mg en 250 cc de NSS durante 15 minutos. La eficacia primaria se examinó como la proporción de sujetos que alcanzaron un resultado satisfactorio, que se define como un aumento en la hemoglobina de $\geq 2,0$ g/dl en cualquier momento entre el inicio y el final del estudio o el tiempo de intervención. Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, evaluaciones clínicas de laboratorio, signos vitales, y exámenes físicos.

El estudio J fue un estudio de anemia por deficiencia hierro cruzado controlado con placebo, aleatorizado, ciego de dosis única, multicéntrico. Los sujetos fueron hombres o mujeres, al menos 18 años de edad, con una hemoglobina ≤ 12 g/dl, TSAT $\leq 25\%$ y la ferritina < 300 ng/ml (anemia por deficiencia de hierro debida a enfermedad renal crónica dependiente o no dependiente de diálisis o enfermedad inflamatoria intestinal), o ferritina ≤ 100 ng/ml (por deficiencia de hierro debida a otras afecciones). El tratamiento consistió en dos dosis únicas cada siete días. La administración de VIT-45 se produjo a lo largo de 15 minutos y fue ≤ 1000 mg (15 mg/kg de peso ≤ 66 kg). Para las variables farmacocinéticas, hierro sérico total se evaluó utilizando la metodología de Absorción Atómica. Los parámetros de seguridad examinados incluyeron eventos adversos, evaluaciones clínicas de laboratorio, signos vitales, y exámenes físicos.

TABLA 2: Compendio de los estudios de seguridad de VIT-45

Número de Estudio	Sujetos	Dosis intravenosas de VIT-45	Comparador
Estudios farmacocinéticos			
A	Total: 32	Dosis únicas de: 100 mg mediante inyección de bolo 500 mg, 800 mg, 1000 mg diluidos en 250 ml de NSS administrados por infusión IV durante 15 minutos	Placebo
	VIT-45: 24		
B	Total: 6	Dosis única de 100 mg marcada con ⁵² Fe y ⁵⁹ Fe administrada como una inyección IV a lo largo de más de 10 minutos	Ninguno
	VIT-45: 6		
Estudios en Sujetos con Anemia Postparto			
C	Total: 352	La necesidad de hierro total acumulativa se calculó para cada paciente. Los pacientes recibieron infusiones IV para suministrar una dosis máxima de 1000 mg de hierro por infusión. Los pacientes recibieron infusiones de VIT-45 una vez por semana hasta que se alcanzó la dosis acumulativa calculada o se había administrado un máximo de 2500 mg. Las dosis ≤200 mg se administraron mediante bolo IV durante 1-2 minutos; las dosis de 300 a 400 mg se diluyeron en 100 cc de NSS y se administraron a lo largo de 6 minutos; las dosis de 500-1000 mg se diluyeron en 250 cc de NSS y se administraron a lo largo de 15 minutos.	Hierro oral (sulfato ferroso) 325 mg TID durante 6 semanas
	VIT-45: 174		
D	Total: 344	La necesidad de hierro total acumulativa se calculó para cada paciente utilizando la fórmula Ganzoni.	Hierro oral (sulfato ferroso) 100 mg BID durante 12 semanas
	VIT-45: 227		
Estudios en Sujetos Sometidos a Hemodiálisis			
E	Total: 237	Los pacientes recibieron 200 mg de inyección en bolo IV del fármaco del estudio durante sus sesiones de hemodiálisis programadas (2-3 sesiones/semana) hasta que se alcanzó la dosis acumulativa calculada. La necesidad de hierro total acumulativa se calculó para cada paciente utilizando la fórmula Ganzoni.	Venofer [®] ; los pacientes recibieron una inyección de 200 mg IV durante 10 minutos de fármaco del estudio durante sus sesiones de hemodiálisis programadas (2-3 sesiones/semana) hasta que se alcanzó la dosis acumulativa calculada. La necesidad de hierro total acumulativa se calculó para cada paciente utilizando la fórmula Ganzoni. ^a
	VIT-45: 119		
F	Total: 163	Los pacientes recibieron 200 mg de bolo IV del fármaco del estudio durante las sesiones de hemodiálisis programadas (2-3 sesiones/semana) hasta que se alcanzó la dosis acumulativa calculada. La necesidad de hierro total acumulativa se calculó para cada paciente utilizando la fórmula Ganzoni.	Ninguno
	VIT-45: 162		

ES 2 602 433 T3

Número de Estudio	Sujetos	Dosis intravenosas de VIT-45	Comparador
Estudios en Sujetos con Trastornos Gastrointestinales			
G	Total: 46	500 mg o 1000 mg de hierro mediante infusión intravenosa a intervalos semanales durante un máximo de 4 semanas (500 mg) o 2 semanas (1000 mg); dosis total máxima de 2000 mg. La última dosis podría haber sido menor, dependiendo de la necesidad de hierro total calculada. Las dosis se diluyeron en 250 cc de NSS y se administraron mediante infusión IV durante 15 minutos.	Ninguno
	VIT-45: 46		
H	Total: 200	La necesidad de hierro total acumulativa se calculó para cada paciente utilizando la fórmula de Ganzoni.	Hierro oral (sulfato ferroso) 100 mg BID durante 12 semanas
	VIT-45: 137		
Estudio en Sujetos con Hemorragia Uterina Profusa			
I	Total: 456	≤1000 mg/semana (15 mg/kg de peso ≤66 kg); los pacientes recibieron infusiones VIT-45 una vez por semana hasta que se alcanzó la dosis acumulativa calculada o un se habían administrado un máximo de 2500 mg. Las dosis ≤200 mg se administraron mediante bolo IV durante 1-2 minutos; las dosis de 300 a 400 mg se diluyeron en 100 cc de NSS y se administraron a lo largo de 6 minutos; las dosis de 500-1000 mg se diluyeron en 250 cc de NSS y se administraron a lo largo de 15 minutos.	Hierro oral (sulfato ferroso) 325 mg TID durante 6 semanas
	VIT-45: 230		
Estudio en Sujetos con Anemia por Deficiencia de Hierro			
J	Total: 594	Dosis única de ≤1000 mg mediante infusión IV durante 15 minutos (15 mg/kg para el peso ≤66 kg). Se diluyeron dosis ≤ 500 mg en 100 cc de NSS y se diluyeron dosis de > 500 a 1000 mg en 250 cc de NSS.	Placebo
	VIT-45: 584		
		Farmacocinética sujetos: dosis única de 1.000 mg mediante infusión IV	

5 La mayoría de los sujetos que recibieron VIT-45 completaron el estudio. La incidencia de interrupciones prematuras en los estudios multicéntricos completados fue de 10% en el grupo de VIT-45, que es comparable a la observada en los grupos de hierro oral (9,6%) y Venofer (13,6%). Las razones para la interrupción prematura fueron generalmente comparables entre los grupos de tratamiento, excepto que la incidencia de eventos adversos que provocaron la interrupción fue mayor en el grupo de Venofer (5,9%) en comparación con los grupos de VIT-45 (1,8%) y hierro oral (2,1%), lo que demuestra la tolerabilidad global de VIT-45.

10 La incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fueron comparables entre los grupos de VIT-45 (49,5%) y de hierro oral (51,2%) en los estudios multicéntricos completados; la incidencia en el grupo de Venofer® fue menor (39,0%); sin embargo, el número de sujetos en el grupo de VIT-45 es casi 10 veces el del grupo de Venofer. Los eventos adversos emergentes del tratamiento experimentados por ≥2% de los 1095 sujetos con VIT-45 incluyeron dolor de cabeza (8,6%), dolor abdominal (2,5%), náuseas (2,4%), descenso del fosfato en sangre (2,4%), hipertensión (2,2%), nasofaringitis (2,0%), e hipotensión (2,0%). Como era de esperar, la diferencia más notable

entre los sujetos tratados con VIT-45 y los tratados con hierro oral fue la incidencia de eventos gastrointestinales (31,0% vs. 12,8%), específicamente la incidencia de estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos, que eran más del doble de la observada en el grupo de VIT-45.

5 En los estudios de dosis calculada/primer dosis de 1.000 mg, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de VIT-45 (49,5%) y de hierro oral (51,2%) para la incidencia global de eventos
adversos emergentes del tratamiento. La incidencia de trastornos gastrointestinales fue estadísticamente
10 significativa ($p < 0,0001$) más alta en el grupo de hierro oral (31,0%) en comparación con el grupo de VIT-45 (15,2%),
mientras que la incidencia de eventos adversos asociados con las investigaciones y trastornos de la piel y del tejido
subcutáneo fueron estadísticamente significativamente mayores en el grupo de VIT-45 (9,1% y 7,3%,
respectivamente) en comparación con el grupo de hierro oral (3,9% y 2,4%, respectivamente). Entre los trastornos
gastrointestinales, una proporción más grande de sujetos en el grupo de hierro oral que el grupo de VIT-45
15 experimentó estreñimiento, náuseas, diarrea y vómitos, mientras que una proporción más grande de sujetos con
VIT-45 experimentó dolor abdominal que los sujetos con hierro oral. Entre los eventos adversos asociados con las
investigaciones, una proporción más grande de sujetos con VIT-45 experimentó descenso del fosfato sérico y
aumento de GGT que los sujetos con hierro por vía oral. Entre los eventos adversos asociados con los trastornos de
la piel y del tejido subcutáneo, una proporción más grande de sujetos con VIT-45 experimentó erupción y prurito que
los sujetos con hierro oral.

20 Los únicos eventos adversos emergentes del tratamiento relacionados con los fármacos referidos por al menos 2%
de los sujetos con VIT-45 en los estudios de dosis calculada/primer dosis de 1.000 mg fueron dolor de cabeza
(3,9%) y disminución de fosfato en sangre (3,3%). La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento
referidos el primer día de dosificación en los estudios de dosis calculada/primer dosis de 1.000 mg fue
estadísticamente significativa mayor en el grupo de VIT-45 en comparación con el grupo de hierro oral (6,8% vs.
2,7%). El primer día de la dosificación, el grupo de VIT-45 tenía estadísticamente significativa mayor proporción de
25 sujetos que experimentaron trastornos generales y afecciones del lugar de administración, principalmente eventos
asociados con el sitio de infusión del fármaco del estudio, y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, erupción y
urticaria principalmente, en comparación con el grupo de hierro oral.

30 La incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento fue similar entre los sujetos con VIT-45
tratados con cualquiera de las dosis de 200 mg o 1000 mg. La única diferencia notable fue para la mayor incidencia
de dolor de cabeza en el grupo de 1000 mg, que era casi el doble de la observada para el grupo de 200 mg. No se
pusieron de manifiesto tendencias significativas con respecto a la incidencia de eventos adversos emergentes del
tratamiento cuando se analizó por género, edad, raza, peso, o la etiología de la anemia.

35 No hubo muertes en el estudio atribuido a VIT-45. La incidencia de otros eventos adversos graves entre los sujetos
con VIT-45 fue baja (3% en todos los estudios multicéntricos completados y 0,3% en el estudio cruzado de dosis
única y controlado con placebo) y ninguno se consideró relacionado con el fármaco en estudio. La incidencia de
interrupción prematura debida a eventos adversos fue comparable entre el grupo de VIT-45 (2,1%) y los otros grupos
de tratamiento activo (3,1% de hierro oral y el 2,5% de Venofer). La incidencia de eventos adversos emergentes del
tratamiento relacionados con los fármacos de hipersensibilidad fue de 0,2%, la misma que la observada con hierro
oral (0,2%). Se observó hipotensión leve o moderada relacionada con los fármacos en 4 (0,2%) sujetos con VIT-45,
40 en ninguno de los cuales se consideró grave, condujo a la interrupción prematura, o fue sintomática. Los eventos
adversos emergentes del tratamiento indicativos de posibles reacciones alérgicas incluyendo erupción cutánea,
prurito, y urticaria fueron referidos por <2% de los pacientes que fueron tratados con VIT-45; ninguno de estos
eventos fue considerado grave y pocos condujeron a la interrupción prematura.

45 Las evaluaciones de laboratorio de los cambios medios desde el momento inicial y los valores potencialmente
significativos clínicamente demostraron cambios clínicamente significativos para la mayoría de los parámetros
evaluados. Sin embargo, durante la realización de la última parte del programa clínico, se observaron disminuciones
transitorias, asintomáticas de los niveles de fosfato en sangre entre los pacientes tratados con VIT-45. Las
disminuciones fueron evidentes aproximadamente 7 días después de la dosis inicial de VIT-45 y el tiempo medio de
recuperación fue de aproximadamente 2 semanas. Ninguno de los sujetos informaron de un evento adverso que
estuviera relacionado con el fosfato en suero y ningún paciente interrumpió el tratamiento del estudio debido a la
50 disminución de fosfato en suero. El único predictor de cambio en el fosfato en suero fue que los sujetos con valores
de fósforo en suero en el momento inicial mayores tuvieron disminuciones más grandes en el fosfato en suero. El
hecho de que la mayoría de los sujetos tratados con hierro oral también tuviera una disminución post-momento
inicial de fosfato y la correlación negativa del fosfato en suero en el momento inicial con los cambios de fosfato en
suero, para los grupos de tratamiento tanto con VIT-45 como con hierro oral sugieren que el mecanismo es
55 intrínseco a la terapia con hierro en esta población con anemia grave.

En general, ningún cambio clínicamente significativo en las evaluaciones de los signos vitales estuvo asociado con la
administración de VIT-45.

Los datos de seguridad de más de 1700 sujetos demuestran la seguridad y la tolerabilidad de VIT-45.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de hidrato de carbono de hierro en una unidad de dosificación única de al menos 0,6 gramos y hasta 1,5 gramos de hierro elemental para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro,
- 5 en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro es un complejo de carboximaltosa férrica;
- en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro tiene un componente hidrato de carbono sustancialmente no inmunogénico; y
- en donde la unidad de dosificación única se administra parenteralmente a un paciente en 15 minutos o menos.
- 10 2. El uso de un complejo de hidrato de carbono de hierro en una unidad de dosificación única de al menos 0,6 gramos y hasta 1,5 gramos de hierro elemental en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro,
- en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro es un complejo de carboximaltosa férrica;
- en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro tiene un componente hidrato de carbono sustancialmente no inmunogénico; y
- 15 en donde el medicamento se administra por vía parenteral a un paciente en 15 minutos o menos.
3. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro de acuerdo con la reivindicación 1 o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad, trastorno o afección es al
- 20 menos un tipo de anemia seleccionada del grupo que consiste de la anemia por deficiencia de hierro, anemia de enfermedad crónica, anemia debida a la alteración de la absorción de hierro o mala nutrición.
4. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la enfermedad, trastorno o afección son al menos un tipo de
- 25 anemia seleccionada entre: anemia asociada a pérdida crónica de sangre; anemia asociada a pérdida aguda de sangre; anemia asociada al embarazo; anemia asociada al parto; anemia asociada al desarrollo infantil; anemia asociada al desarrollo psicomotor y cognitivo de los niños; anemia asociada a los espasmos del llanto; anemia asociada a hemorragia uterina profusa; anemia asociada a la menstruación; anemia asociada a hemoptisis recurrente crónica; anemia asociada a siderosis pulmonar idiopática; anemia asociada a una hemorragia interna crónica; anemia asociada a sangrado gastrointestinal; anemia asociada a infecciones parasitarias; anemia asociada a enfermedad renal crónica; anemia asociada a diálisis; anemia asociada a cirugía o trauma agudo; anemia asociada a ingestión crónica de alcohol; anemia asociada a ingestión crónica de salicilatos; anemia asociada a ingestión crónica de esteroides; anemia asociada a ingestión crónica de agentes anti-inflamatorios no esteroideos; anemia asociada a ingestión crónica de agentes estimuladores de la eritropoyesis; anemia asociada a artritis reumatoide; anemia asociada al cáncer; anemia asociada a la leucemia de Hodgkin; anemia asociada a la leucemia no Hodgkiniana; anemia asociada a la quimioterapia contra el cáncer; anemia asociada a enfermedad inflamatoria intestinal; anemia asociada a colitis ulcerosa; anemia asociada a hepatitis; anemia asociada a lupus eritematoso generalizado; anemia asociada a polimialgia reumática; anemia asociada a esclerodermia; anemia asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo; anemia asociada al síndrome de Sjogren; anemia asociada a insuficiencia cardíaca congestiva/cardiomiopatía; anemia asociada a anemia geriátrica idiopática; anemia asociada a enfermedad de Crohn; anemia asociada a cirugía gástrica; anemia asociada a ingestión de medicamentos que inhiben la absorción de hierro; anemia asociada al uso crónico de calcio; anemia asociada al síndrome de piernas inquietas; anemia asociada a la donación de sangre; anemia asociada a la enfermedad de Parkinson; anemia asociada a la pérdida de cabello; o anemia asociada al trastorno de déficit de atención.
- 30 anemia asociada a la pérdida de cabello; o anemia asociada al trastorno de déficit de atención.
- 45 5. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la unidad de dosificación única de hierro elemental es de al menos 0,7 gramos; al menos 0,8 gramos; al menos 0,9 gramos; al menos 1,0 gramos; al menos 1,1 gramos; al menos 1,2 gramos; al menos 1,3 gramos; o al menos 1,4 gramos.
- 50 6. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la unidad de dosificación única de hierro elemental se administra en 10 minutos o menos; 5 minutos o menos; o 2 minutos o menos.
- 55 7. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con

una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde complejo de hidrato de carbono de hierro de unidad de dosificación única no causa una reacción adversa significativa.

- 5 8. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro está comprendido en una formulación farmacéutica que tiene un pH entre 5,0 y 7,0 y osmolaridad fisiológica; y el complejo de hidrato de carbono de hierro tiene un tamaño del núcleo de hierro no superior a 9 nm; un tamaño de partícula de diámetro medio no mayor de 35 nm; una semivida en sangre de entre 10 horas y 20 horas; contiene de 24% a 32% de hierro elemental; contiene de 25% a 50% de carbohidrato; y un peso molecular de 90.000 Daltons a 800.000 Daltons.
- 10 9. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el complejo de carboximaltosa férrica tiene un peso molecular de 100.000 Daltons a 350.000 Daltons.
- 15 10. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro es:
- un complejo de carboximaltosa férrica que contiene de 24% a 32% de hierro elemental, de 25% a 50% de carbohidrato, y es de 100.000 Daltons a 350.000 Daltons; o
- 20 un complejo de carboximaltosa férrica obtenido a partir de una solución acuosa de sal de hierro (III) y una solución acuosa del producto de oxidación de una o más maltodextrinas utilizando una solución acuosa de hipoclorito a un valor de pH en el intervalo alcalino, en donde, cuando se aplica una maltodextrina, su equivalente de dextrosa se encuentra entre 5 y 20, y cuando se aplica una mezcla de varias maltodextrinas, el equivalente de dextrosa se encuentra entre 5 y 20 y el equivalente de dextrosa de cada maltodextrina individual contenida en la mezcla se encuentra entre 2 y 20; o
- 25 un complejo de carboximaltosa férrica con una fórmula química de $[F_2O_x(OH)_y(H_2O)_z]_n$ $[[C_6H_{10}O_5)_m(C_6H_{12}O_7)]_k$, donde n es 103, m es 8, l es 11, y k es 4; contiene 28% de hierro elemental; y tiene un peso molecular de 150.000 Daltons; o
- hierro (III) polinuclear-hidróxido de 4(R)-(poli-(1→4)-O-α-glucopiranosil)-oxi-2(R),3(S),5(R),6-tetrahidroxihexanoato.
- 30 11. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro es hierro (III) polinuclear de hidróxido de 4 (R)-(poli-(1 → 4)-O-α-glucopiranosil)-oxi-2(R),3(S),5(R),6-tetrahidroxihexanoato.
- 35 12. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro comprende un núcleo de hierro con un tamaño medio del núcleo de hierro no superior a 9 nm; de al menos 1 nm pero no superior a 9 nm; de al menos 3 nm pero no superior a 7 nm; o de al menos 4 nm pero no superior a 5 nm.
- 40 13. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el tamaño medio de una partícula del complejo de hidrato de carbono de hierro no es mayor de 35 nm; no mayor de 30 nm; no mayor de 25 nm; no mayor de 20 nm; no mayor de 15 nm; no mayor de 10 nm; o al menos 6 nm pero no mayor de 7 nm.
- 45 14. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro se administra por vía intravenosa o por vía intramuscular como una inyección o infusión en embolada.
- 50 15. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de hierro se administra a una concentración de 1000 mg de hierro elemental en (i) 200 ml a 300 ml de diluyente; (ii) 250 ml de diluyente; o (iii) 215 ml de diluyente.
- 55 16. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de

hierro se infunde por vía intramuscular a una concentración de 500 mg de hierro elemental en menos de 10 ml de diluyente.

5 17. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de hierro se administra como una inyección en embolada intravenosa.

10 18. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la dosis unitaria única de complejo de hidrato de carbono de hierro se administra una vez por semana.

15 19. Un complejo de hidrato de carbono de hierro para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección caracterizados por la deficiencia de hierro o el metabolismo disfuncional del hierro o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el complejo de hidrato de carbono de hierro no tiene sustancialmente reactividad cruzada con anticuerpos anti-dextrano.

FIGURA 1

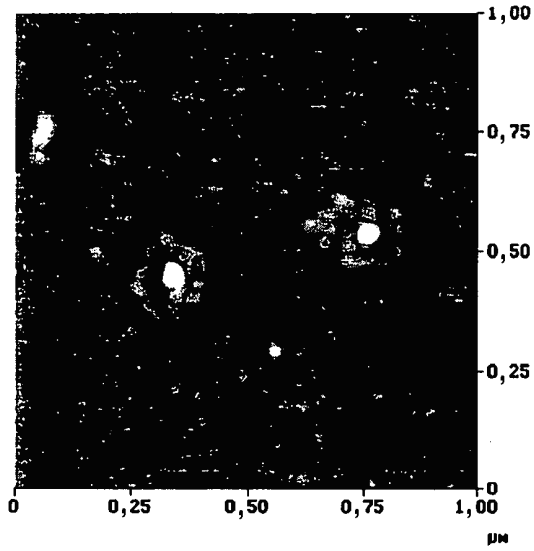


FIG. 1A

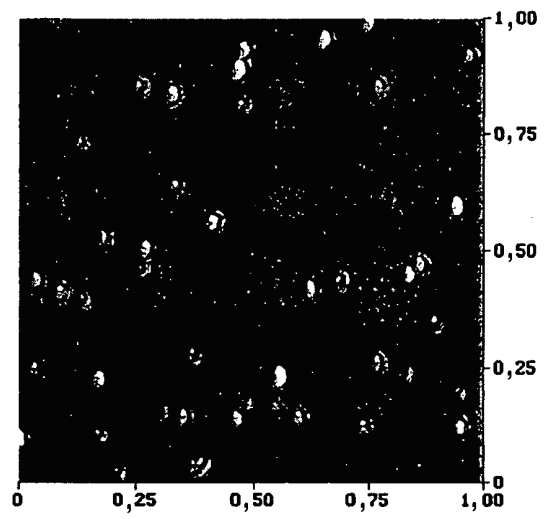


FIG. 1B

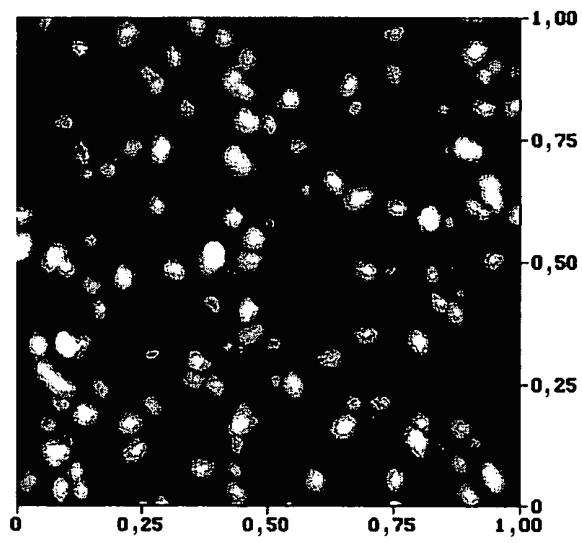


FIG. 1C

FIGURA 2

