

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 447**

51 Int. Cl.:

A01N 55/02 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2007** **PCT/US2007/002157**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2007** **WO07089577**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2007** **E 07762833 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** **EP 1978808**

54 Título: **Citrato férrico para revertir, prevenir, retrasar o estabilizar la calcificación de tejidos blandos**

30 Prioridad:

30.01.2006 US 763253 P
18.08.2006 WO PCT/US2006/032385

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHAN, KEITH;
TOWN, WINSTON y
CHIANG, SHOU SHAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 699 447 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Citrato férrico para revertir, prevenir, retrasar o estabilizar la calcificación de tejidos blandos

Antecedentes de la invención

Se estima que 1 de cada 9 individuos en los Estados Unidos presentan alguna manifestación de enfermedad renal crónica (ERC), desde proteinuria con lavado/función renal normal hasta insuficiencia renal avanzada que requiere terapia de reemplazo renal en forma de diálisis o trasplante, habitualmente denominada enfermedad renal de estadio terminal (ERET). La American Heart Association recientemente ha publicado una Declaración Científica que detalla evidencia sólida en apoyo de que las personas con enfermedad renal crónica deben incluirse en el grupo de más alto riesgo de enfermedad cardiovascular y, por lo tanto, deberían recibir medidas preventivas agresivas a fin de reducir la prevalencia y gravedad de la enfermedad cardiovascular.

La mortalidad cardiovascular es la causa principal de muerte en los pacientes tratados mediante diálisis, con una mortalidad 10 a 30 veces más alta que la población general a pesar de la estratificación por sexo, raza y presencia de diabetes. De manera similar, la mortalidad cardiovascular es 2 a 5 veces más alta que en la población general en pacientes con un trasplante renal funcional. Esto es probablemente por: (1) la prevalencia extremadamente elevada de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca e insuficiencia ventricular izquierda en los pacientes de hemodiálisis, observada en 40% a 74% de los pacientes de diálisis incidentes, y (2) una tasa elevada de casos de mortalidad tras un infarto agudo de miocardio o de insuficiencia cardíaca.

La calcificación de las arterias coronarias es muy común en los pacientes de diálisis. Según la edad de la población de pacientes examinada, 54% a 100% (media de 83%) de los pacientes de diálisis en la serie de casos presentan algún grado de calcificación de las arterias coronarias, con puntuaciones marcadamente superiores a las de la población general. La calcificación de las arterias coronarias también se encuentra presente en adolescente y adultos jóvenes con enfermedad renal crónica. Una vez está presente la calcificación de las arterias coronarias en los pacientes de diálisis, presenta una progresión rápida en prácticamente todos los estudios, con una progresión mínima o nula después del trasplante renal.

Bajo condiciones fisiológicas normales, el calcio y fósforo séricos están estrechamente controlados y equilibrados. Sin embargo, el riñón degenerado en los pacientes de enfermedad renal no consigue dar una respuesta adecuada al sistema de regulación y reduce la excreción de fósforo. Con el agravamiento de la condición renal y la acumulación de fósforo, el paratiroides incrementa continuamente la producción de hormona paratiroidea (HPT). Un nivel elevado de HPT induce la liberación de calcio de hueso a suero. Como resultado, se observa que la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal presentan niveles séricos elevados de fósforo, calcio y HPT. La hiperfosfatemia, un producto incrementado del calcio y fósforo (CaxP) en el suero, el hiperparatiroidismo y la ingestión incrementada de calcio se han considerado factores predictivos significativos de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, actuando potencialmente como factores de progresión de calcificaciones no deseadas en la uremia (Block y Port, Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management, American Journal of Kidney Diseases 35:1226-1237, 2000; Ketteler et al., Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients, Clin. Exp. 9:265-270, 2005).

El fósforo ejerce un impacto negativo sobre la calcificación vascular mediante la participación directa en el cambio de CaxP e indirectamente en la patogénesis y progresión del hipertiroidismo. El calcio y fósforo séricos son metaestables bajo circunstancias normales, lo que significa que sus concentraciones no son suficientes para producir una precipitación espontánea. Sin embargo, una vez se ha iniciado el proceso de calcificación, las concentraciones son suficientes para permitir la proliferación de cristales.

Se cree que la concentración anormalmente elevada de calcio y fósforo contribuye a la precipitación aleatoriamente pasiva del fosfato de calcio en el cuerpo. Aunque el mecanismo de acción globalmente todavía se está investigando, estudios recientes han encontrado una ruta más complicada y activa por la que las perturbaciones del metabolismo mineral (hiperfosfatemia e hipercalcemia) aparentemente inducen adicionalmente cambios genéticos en las células musculares lisas vasculares y modifican el comportamiento celular hacia un fenotipo de tipo osteoblasto que contribuye a la calcificación progresiva (Ketteler et al., Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients, Clin. Exp. 9:265-270, 2005).

El grado de calcificación anormal de los tejidos blandos progresa a medida que se incrementa el grado de la enfermedad renal y puede producirse en todo el cuerpo en órganos tales como piel, articulación, ojo, válvula cardíaca, miocardio, arterias coronarias, arteriolas, pulmón y riñón. Entre ellos, la calcificación ocular es de las más frecuentemente observadas y es una calcificación de tejidos blandos altamente prevalente en los pacientes de hemodiálisis (Tilman Drueke e Isidro Salusky, The Spectrum of Renal Osteodystrophy. Oxford University Press. p345-357). Las calcificaciones ectópicas se producen principalmente en la zona del limbo expuesta por la fisura interpalpebral en las conjuntivas y córnea y presenta la apariencia de finos depósitos blancos, cristales granulares gruesos o placas más planas. Si no se controlan bien, la calcificación sobre la zona del ojo puede conllevar una reducción de la visión, irritación y molestias oculares que pueden agravarse hasta el punto de convertirse en discapacitantes. Además, los depósitos de calcio pueden provocar defectos epiteliales y tisulares persistentes.

Un estudio reciente ha investigado en mayor detalle la relación entre la gravedad de la calcificación ocular y la incidencia de calcificación vascular en pacientes de diálisis y ha encontrado una correlación significativa entre el grado de calcificación ocular y el estado de calcificación extraesquelética. El estudio sugiere que el grado de calcificación ocular puede utilizarse como herramienta para evaluar el estado de calcificación extraesquelética, tal como la calcificación de tejido blando o calcificaciones de cualquier otro órgano (Seyahi et al. (2005), Association of conjunctival and corneal calcification with vascular calcification in dialysis patients. American Journal of Kidney Disease 45: 550-556).

El desarrollo de calcificación en el sistema cardiovascular puede conducir al desarrollo de varias complicaciones clínicamente significativas, tales como la isquemia miocárdica, el infarto de miocardio, la función miocárdica deteriorada, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia valvular cardíaca. El desarrollo acelerado de la enfermedad cardiovascular, en particular la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca crónica, es la causa principal de muerte en pacientes con enfermedad renal de estadio terminal. Se ha informado de que la mortalidad anual por todas las causas en pacientes de diálisis es de entre 12% y 25%. Entre ellas, aproximadamente 50% de este exceso de mortalidad se debe a causas cardiovasculares (Ketteler et al., 2005).

La calcificación también se extiende más allá de los pacientes de enfermedad renal y puede incluir a cualquiera de más de 40 años de edad. Aunque la causa principal de muerte en los Estados Unidos es el infarto agudo de miocardio y el ictus, la hipercolesterolemia contribuye sólo el 15% de las muertes en esta categoría y el 85% está causado por calcificación ventricular.

Moutopoulos CH et al., Journal of the American Optometric Association, Elsevier, NL, Vol. 76, No. 3, 1 de marzo de 2005, páginas 181-184) es un informe de caso que describe un único paciente que se presenta con múltiples depósitos calcificados a lo largo de los bordes palpebrales (es decir, calcificaciones corneales) e insuficiencia renal crónica. Moutopoulos C.H. Et al. Describen la paratiroidectomía como medio para reducir los niveles de calcio y el desbridamiento corneal y la quelación tóxica del calcio como potenciales tratamientos para la calcificación corneal (ver las páginas 183-184). Moutopoulos C.H. et al. no describen ninguna intervención farmacéutica de ningún tipo y, de esta manera, no describen la utilización de citrato férrico para revertir, prevenir, retrasar o estabilizar la calcificación corneal.

Por lo tanto, existe una necesidad de un método de control o reducción de los niveles séricos de fósforo, producto de calcio y fósforo (CaxP) y hormona paratiroidea (HPT) en sujetos que presentan un riesgo incrementado de desarrollar calcificación vascular, visceral o de tejidos blandos. La presente invención proporciona métodos de utilización de nuevas formas de compuestos orgánicos férricos que satisfacen esta necesidad.

Compendio de la invención

De acuerdo con estos objetivos y otros objetivos de la invención, se presenta un breve compendio de la invención.

La presente invención proporciona citrato férrico para la utilización en un método de tratamiento de la calcificación de la córnea en un ser humano o animal. En una realización, el citrato férrico presenta una velocidad de disolución de por lo menos aproximadamente 2 mg/cm²/min.

El citrato férrico se prepara siguiendo un método que comprende las etapas siguientes: (a) obtener una sal de hierro férrica, (b) añadir un hidróxido de metal alcalino a la sal de hierro férrica bajo condiciones eficaces para producir una mezcla que comprende óxido de poli-hierro, (c) aislar un precipitado a partir de la mezcla, (d) añadir un ácido orgánico cítrico al precipitado, (e) formar una solución de citrato férrico mediante calentamiento del ácido orgánico y el precipitado, y (f) precipitar el citrato férrico a partir de la solución de citrato férrico con un solvente orgánico.

En general, un sujeto es un ser humano o un animal. El sujeto puede presentar enfermedad renal crónica o enfermedad renal de estadio renal, estar sometido a diálisis renal o trasplante renal. El citrato férrico puede administrarse por vía oral o cualquier otra vía apropiada generalmente conocida en la técnica. El experto ordinario en la materia podrá determinar con facilidad una cantidad eficaz de citrato férrico y el citrato férrico puede formularlo en varios formatos generalmente conocidos en la técnica. Entre los formatos representativos se incluyen una tableta, unos polvos, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una pastilla, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un espirotoso o un jarabe.

En una realización, puede utilizarse citrato férrico en un método de prevención, reversión, retraso o estabilización de la calcificación corneal en el sujeto.

La presente invención proporciona además un régimen terapéutico para tratar la calcificación de la córnea en un sujeto; el régimen comprende una composición farmacéutica que comprende un portador aceptable y una cantidad eficaz de citrato férrico, en el que la composición farmacéutica se administra en regímenes de una dosis o de múltiples dosis. En una realización, el citrato férrico presenta una velocidad de disolución de por lo menos aproximadamente 2 mg/cm²/min.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un citrato férrico con una velocidad de disolución de por lo menos aproximadamente 2 mg/cm²/min. En general, la

composición farmacéutica puede formularse como una tableta, unos polvos, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una pastilla, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un espirituoso o un jarabe.

- 5 La presente invención proporciona además usos de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de compuesto de citrato férrico en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la calcificación de la córnea en un sujeto. En una realización, el citrato férrico presenta una velocidad de disolución de por lo menos aproximadamente 2 mg/cm²/min.

Otras ventajas y aspectos de la presente invención resultarán evidentes tras la lectura de los ejemplos siguientes.

Descripción detallada de las figuras

- 10 Figura 1: diagrama esquemático que describe de manera general el método de preparación de nuevas formas de compuestos orgánicos férricos según la presente invención.
- Figura 2: comparación entre los perfiles de seguridad de los citratos férricos de grado químico y de grado farmacéutico.
- Figura 3: comparación de los perfiles de seguridad de los citratos férricos de grado químico y de grado farmacéutico.
- Figura 4: muestra los niveles séricos de creatinina de un paciente (código de paciente: 2-01-1-029) tratado con 6 g/día de citrato férrico.
- 15 Figura 5: muestra los niveles séricos de creatinina de un paciente (código de paciente: 2-01-1-032) tratado con 6 g/día de citrato férrico.
- Figura 6: muestra las diferentes regiones del examen de ambos ojos.
- Figura 7: muestra una fotografía de ejemplo de la calcificación de la córnea.
- Figura 8: muestra un ejemplo del examen ocular y del cálculo de la calcificación de la córnea.
- 20 Figura 9: muestra un ejemplo de calcificación agravada de la córnea en un paciente sin tratamiento de citrato férrico. ID de paciente: 2-01-001; dosis: placebo; periodo de tratamiento: 77 días.
- Figura 10: muestra un ejemplo de calcificación mejorada de la córnea en un paciente después del tratamiento de citrato férrico. ID de paciente: 2-01-1-012; dosis: 2g/día de citrato férrico; periodo de tratamiento: 28 días.

Descripción detallada de la invención

- 25 El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia comprendida fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines informativos únicamente.
- Los métodos de preparación de nuevos compuestos orgánicos férricos, tales como citrato férrico, se han dado a conocer en la solicitud de patente provisional US nº 60/763,253 y el documento nº PCT/US2006/032385. Estos compuestos férricos son más solubles en un abanico más amplio de pH que las formas disponibles comercialmente de compuestos o complejos de citrato férrico. Además, los compuestos orgánicos férricos de la presente invención presentan una superficie activa más grande que las formas comercialmente disponibles de compuestos de citrato férrico. Debido a que estos compuestos orgánicos férricos son más solubles, pueden administrarse más eficazmente por vía oral en pacientes que sufren de condiciones que responden al tratamiento con compuestos orgánicos férricos, tales como citrato férrico.
- 30 Los resultados presentados posteriormente sugieren que el tratamiento con citrato férrico de la presente invención puede retrasar o mejorar la calcificación visceral, vascular y/o de tejidos blancos, tal como la calcificación de la córnea. Por lo tanto, puede utilizarse una cantidad eficaz del citrato férrico en un método de tratamiento para revertir, prevenir, retrasar o estabilizar la calcificación de la córnea en un sujeto.
- Según la presente invención, otros compuestos de citrato férrico, o sus sales, derivados, análogos, metabolitos o preparaciones que resultan adecuadas para la utilización en los métodos de la presente invención resultarán fácilmente evidentes para el experto ordinario en la materia mediante el seguimiento de las enseñanzas en la presente solicitud. Además, los métodos de la presente invención también comprenden utilizar otros compuestos orgánicos férricos sintetizados según los métodos descritos en la presente memoria. Estos compuestos orgánicos férricos preferiblemente presentan o incluyen las propiedades siguientes:
- 45
- alta afinidad para la unión a fósforo,
 - soluble en un amplio abanico de pH,
 - unión rápida independiente del pH,
 - alta solubilidad,

- baja absorción en todo el cuerpo,
- ausencia de toxicidad,
- puede administrarse por vía oral y/o
- de producción económica.

5 En vista de los datos presentados en la presente memoria, resultará fácilmente evidente para un experto ordinario en la materia que la presente invención comprenda compuestos orgánicos férricos para la utilización en un método de tratamiento de la calcificación de tejidos blandos, en particular la calcificación de la córnea, en la que los compuestos orgánicos férricos poseen determinadas características tal como se indica en la presente memoria.

10 En una realización, el citrato férrico se administra en un sujeto en una cantidad eficaz con un portador adecuado. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "portador adecuado" incluye cualquier portador adecuado para administrar compuestos o composiciones farmacéuticas conocidas por el experto ordinario en la materia. El tipo de portador variará dependiendo del modo de administración. Un "portador aceptable o adecuado" puede incluir además un líquido, un aerosol, una cápsula, una tableta, una píldora, un gel, una pomada, una crema, un gránulo, agua, solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer, solución de dextrosa, soluciones que contienen suero, 15 solución de Hank, otras soluciones acuosas fisiológicamente equilibradas, aceites, ésteres, glicoles, polímeros biocompatibles, matrices poliméricos, cápsulas, microcápsulas, micropartículas, preparaciones de bolo, bombas osmóticas, dispositivos de difusión, liposomas, liposferas, células o membranas celulares. También pueden utilizarse microesferas biodegradables (p.ej., poliglicolato de polilactato) como portadores.

20 Con respecto a los compuestos o composiciones para la administración parenteral (p.ej., inyecciones subcutáneas), la expresión portador adecuado incluye agua, solución salina, alcohol, una grasa, una cera o un tampón.

Con respecto a compuestos o composiciones para la administración oral, la expresión portador adecuado incluye cualquiera de los portadores anteriormente indicados o un portador sólido, tal como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio.

25 En una realización, la presente invención proporciona citrato férrico para la utilización en un método de tratamiento de la calcificación de la córnea en un sujeto. En general, el sujeto es un ser humano o un animal. El sujeto puede presentar enfermedad renal crónica o enfermedad renal de estadio renal, o está siendo sometido a diálisis renal. El citrato férrico se sintetiza tal como se describe en la presente memoria. Brevemente, el método sintético comprende las etapas de: (A) obtener una sal férrica de hierro (p.ej., hexahidrato de cloruro férrico), (b) añadir un hidróxido de metal alcalino (p.ej., hidróxido sódico) a la sal férrica de hierro a una velocidad y temperatura eficaces para producir una mezcla que 30 comprende óxido de poli-hierro, (c) aislar un precipitado a partir de la mezcla, (d) añadir ácido cítrico al precipitado, (e) formar una solución férrica de ácido cítrico mediante calentamiento del ácido cítrico y el precipitado, y (f) precipitar el citrato férrico a partir de la solución férrica de ácido cítrico con un solvente orgánico.

35 De esta manera, la presente invención proporciona citrato férrico para la utilización en un método de tratamiento de la calcificación de la córnea en un sujeto, que comprende administrar en dicho sujeto una cantidad eficaz de un citrato férrico. En general, el citrato férrico presenta una tasa de disolución de por lo menos aproximadamente 2 mg/cm²/min, p.ej., de aproximadamente 2 mg/cm²/min a aproximadamente 4 mg/cm²/min.

40 En una realización, el citrato férrico se prepara según un método que comprende las etapas de: (a) obtener una sal férrica de hierro, (b) añadir un hidróxido de metal alcalino a la sal férrica de hierro bajo condiciones eficaces para producir una mezcla que comprende óxido de poli-hierro, (c) aislar un precipitado a partir de la mezcla, (d) añadir ácido cítrico al precipitado, (e) formar una solución férrica de ácido cítrico mediante el calentamiento del ácido cítrico y el precipitado, y (f) precipitar el citrato férrico a partir de la solución férrica de ácido cítrico con un solvente orgánico.

45 En una realización, el hidróxido de metal alcalino se añade a una tasa inferior a 20 ml/min, preferentemente de aproximadamente 10 ml/min a aproximadamente 20 ml/min, y el hidróxido de metal alcalino se añade a la solución férrica de hierro a una temperatura inferior a 40°C, preferentemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C.

50 En una realización, el ácido cítrico y el precipitado se calientan hasta una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 90°C. La precipitación del compuesto férrico de citrato a partir de la solución férrica de ácido férrico mediante la adición de un solvente orgánico comprende enfriar la solución férrica de ácido orgánico a menos de 30°C antes de añadir el solvente orgánico, preferentemente la solución férrica de ácido cítrico se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C.

Varios ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido tartárico, pueden utilizarse en el método de síntesis del compuesto orgánico férrico, mientras que pueden utilizarse varios solventes orgánicos, tales como etanol, metanol, butanol, alcohol isopropílico, acetona y tetrahidrofurano.

El citrato férrico puede administrarse una dosis eficaz determinada por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, la cantidad eficaz de los compuestos férricos de citrato puede determinarse mediante experimentos de titulación en un animal o modelo in vitro apropiado. Entre los ejemplos de cantidad eficaz se incluyen 2 a 8 mg/día de compuesto orgánico férrico administrado tres veces al día, 6 mg/día durante 14 días o 28 días, o se administra el compuesto férrico orgánico igualmente tres veces al día, o el compuesto orgánico férrico se administra dentro de los 10 minutos posteriores a una comida.

Aunque pueden funcionar igual o ser igual de eficaces diferentes vías de administración, tales como la administración i.v., i.p. o la administración intradérmica, el citrato férrico de la presente invención preferiblemente se administra por vía oral. En general, el citrato férrico puede formularse como una tableta, unos polvos, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una pastilla, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un espírituoso o un jarabe.

En una realización, el citrato férrico puede evitar, revertir, retrasar o estabilizar la calcificación de la córnea en el sujeto.

La presente invención proporciona además un régimen terapéutico para tratar la calcificación de la córnea en un sujeto; el régimen comprende una composición farmacéutica que comprende un portador aceptable y una cantidad eficaz de citrato férrico, en el que la composición farmacéutica se administra en regímenes de una dosis o de múltiples dosis. En una realización, el citrato férrico presenta una velocidad de disolución de por lo menos aproximadamente 2 mg/cm²/min.

En general, por lo menos una parte de la composición farmacéutica se administra por vía oral, p.ej., el citrato férrico puede formularse en forma de una tableta, unos polvos, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una pastilla, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un espírituoso o un jarabe. El régimen terapéutico resulta útil para tratar un sujeto con enfermedad renal crónica o enfermedad renal de estadio terminal. En una realización, el tratamiento con el régimen terapéutico puede evitar, revertir, retrasar o estabilizar la calcificación de la córnea en el sujeto.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para la utilización en un método de tratamiento de la calcificación de la córnea en un sujeto, donde la composición comprende una cantidad eficaz de un citrato férrico que presenta una velocidad de disolución de por lo menos aproximadamente 2 mg/cm²/min, p.ej., de aproximadamente 2 mg/cm²/min a aproximadamente 4 mg/cm²/min. La composición farmacéutica puede formularse en diversas formas tal como se ha descrito anteriormente, y resulta útil para tratar la calcificación corneal tal como se ha descrito anteriormente.

La presente invención proporciona además un uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de citrato férrico en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la calcificación de la córnea en un sujeto. En una realización, el citrato férrico presenta una velocidad de disolución de por lo menos aproximadamente 2 mg/cm²/min. El medicamento resultante puede formularse en diversas formas tal como se ha descrito anteriormente, y resulta útil para tratar la calcificación corneal tal como se ha descrito anteriormente.

La invención que se describe de manera general, se entenderá más fácilmente en referencia a los ejemplos a continuación que se incluyen meramente con fines ilustrativos de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención y no pretenden ser limitativos de la misma.

EJEMPLO 1

Método general de síntesis de un compuesto orgánico férrico de grado farmacéutico

Se han descrito métodos generales para la síntesis de compuestos orgánicos férricos en el documento n° PCT/US2006/032585 y en la solicitud provisional de patente US n°60/763,253. Entre los compuestos orgánicos férricos representativos se incluyen el citrato férrico.

En referencia a la figura 1, el diagrama de flujo 10 es un procedimiento general para sintetizar una forma de compuesto orgánico férrico o compuesto citrato férrico que puede utilizarse en la presente invención. Las materias primas, tal como se indica en la caja 20, comprenden sales solubles de hierro férrico. Las sales solubles de hierro férrico pueden comprender hexahidrato de cloruro férrico (FeCl₃·6H₂O), tal como se indica en la caja 21, o cualquier otra sal soluble adecuada de hierro férrico. A continuación, se añade un hidróxido de metal alcalino (caja 30) a una tasa y temperatura específicas a la sal soluble de hierro férrico. La adición del hidróxido de metal alcalino a una tasa específica, preferiblemente de aproximadamente 10 ml/min a aproximadamente 20 ml/min, y en un intervalo de temperatura específico, preferentemente inferior a 40°C, resulta en la formación de una suspensión oxo coloidal uniforme de polihierro. El hidróxido de metal alcalino puede comprender hidróxido sódico, hidróxido de potasio o cualquier otro hidróxido de metal alcalino adecuado, tal como se indica en la caja 31.

El precipitado de la suspensión coloidal se recolectó y se enjuagó (caja 40) con agua destilada para eliminar cualesquiera impurezas solubles. Tras el enjuague, el precipitado se resuspendió y, tal como se indica en la caja 50, se añadió ácido orgánico cristalino al precipitado y se calentó hasta un intervalo de temperaturas particular, preferiblemente entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 90°C. El ácido orgánico puede comprender cualquier ácido orgánico adecuado. La caja 51 lista algunos de los posibles ácidos orgánicos que pueden utilizarse, incluyendo ácido cítrico, ácido acético, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido tartárico. La adición del

ácido orgánico permite al ácido formar complejos con el precipitado en solución. En la caja 60, el compuesto orgánico férrico se elimina de la solución mediante precipitación con un solvente orgánico, formando una nueva forma de compuesto orgánico férrico (caja 70). Pueden utilizarse diversos solventes orgánicos, incluyendo los solventes indicados en la caja 61, tales como etanol, metanol, butanol, acetona, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano o cualquier otro solvente orgánico adecuado.

Síntesis de citrato férrico

En una realización de la invención, el compuesto orgánico férrico es el citrato férrico. Las materias primas para preparar un citrato férrico comprenden una solución 1,85 M de hexahidrato de cloruro férrico ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Un volumen de hidróxido sódico 5 M necesario para producir una proporción 1:3 de hierro férrico a ion hidróxido se añade a la solución de hexahidrato de cloruro férrico a una tasa inferior a 20 ml por minuto, preferentemente de aproximadamente 10 ml por minuto a aproximadamente 20 ml por minuto. La temperatura de la mezcla se mantiene inferior a 40°C, preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C, mientras que se añade el hidróxido sódico para formar una suspensión coloidal de óxido de poli-hierro de hidróxido férrico. El pH de la suspensión se mide mientras se añade hidróxido sódico. Una vez el pH es superior a 7,0, se enfrió la suspensión hasta una temperatura inferior a 30°C, preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C. A continuación, la suspensión se filtró a través de un filtro de 1 mm de poro para romper los agregados y seguidamente se eliminaron las partículas grandes de precipitado de hidróxido férrico. A continuación, se centrifugó la suspensión filtrada de hidróxido férrico. Se descartó el sobrenadante y el hidróxido férrico precipitado se centrifugó nuevamente para eliminar cualquier sobrenadante restante. Seguidamente el precipitado de hidróxido férrico se resuspendió con agua destilada. Las etapas de centrifugación-resuspensión se repitieron dos veces más para lavar el precipitado de hidróxido férrico y eliminar las impurezas solubles en agua. A continuación, se homogeneizó el precipitado de hidróxido férrico resultante.

Se añadió al precipitado una cantidad de ácido cítrico necesaria para producir una proporción 1:1 de hierro férrico a citrato. La mezcla se calentó a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 90°C en un baño de aceite hasta que el color de la mezcla cambió de naranja-marrón a un color negro-marrón claro, o hasta la disolución de todo el precipitado de hidróxido férrico. La reacción se enfrió hasta una temperatura inferior a 30°C, preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C y se midió el pH para determinar que se encontraba entre 0,8 y 1,5. Se centrifugó la reacción y se recolectó el sobrenadante. Precipitó citrato férrico a partir del sobrenadante mediante la adición de 5 volúmenes de solvente orgánico.

Pueden utilizarse diversos solventes orgánicos, incluyendo etanol, metanol, butanol, acetona, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano. Tras añadir el solvente, la mezcla se agitó hasta formarse un precipitado beige claro. Se centrifugó la suspensión y se descartó el sobrenadante. Se lavó el precipitado y se centrifugó con el solvente dos o más veces. A continuación, se secó el precipitado en un horno de vacío durante 8 a 16 horas a temperatura ambiente o mediante cualesquiera otros procedimientos industriales adecuados, tales como el secado en lecho fluidizado. El precipitado seco se molió con un mortero y mano de mortero y se secó durante 8 a 24 horas adicionales a temperatura ambiente. El precipitado fino se molió finamente nuevamente mediante molienda y se tamizó a través de un tamiz de tamaño de malla 45 (35 micras). La nueva forma de polvos de citrato férrico se secó en el horno de vacío nuevamente o se secó nuevamente en lecho fluidizado y se secó a temperatura ambiente hasta que 1 hora de secado condujese a una pérdida de peso inferior a 0,25%.

EJEMPLO 2

(Ejemplo de referencia)

Estudio aleatorizado de doble ciego controlado con placebo de determinación de dosis de los efectos del citrato férrico sobre el fosfato sérico en pacientes con enfermedad renal de estadio terminal (ERET)

Objetivos: (1) determinar el efecto del citrato férrico a dosis de 2, 4 y 6 g diarios, administrados TID (tres veces al día) durante 28 días sobre los niveles de fosfato sérico (PO_4) en pacientes con enfermedad renal de estadio terminal (ERET). (2) Evaluar la seguridad del citrato férrico a dosis de 2, 4, 6 g diarios, administrados TID durante 28 días en pacientes con ERET.

Fármaco de estudio: el citrato férrico descrito en el documento US nº de serie 11/206,981 y en el documento nº WO 2004/07444.

Diseño del estudio: Estudio aleatorizado de doble ciego controlado con placebo de determinación de dosis para evaluar el efecto del citrato férrico sobre las concentraciones de fosfato sérico en pacientes con ERET sometidos a hemodiálisis. Se evaluaron los pacientes los días de estudio 14 y 28 para la eficacia medida a partir de las concentraciones de fosfato sérico. También se evaluó la seguridad en los pacientes que habían recibido una o más dosis de la medicación de estudio.

Duración del estudio: 8 semanas (incluyendo el periodo de cribado, 2 semanas de lavado y 4 semanas de tratamiento)

Los resultados mostraron una reducción del PO_4 y $\text{Ca} \cdot \text{PO}_4$ séricos con 0, 2, 4 y 6 mg/día (administrados TID inmediatamente después de las comidas, es decir, dentro de los 10 minutos posteriores). Se administró citrato férrico

por vía oral y se administró de manera igual tres veces al día.

Se demostró la capacidad del citrato férrico de reducir los niveles séricos de fosfato en pacientes con ERET. No se observó ningún cambio significativo del nivel sérico de calcio durante los 28 días para el placebo, a 2, 4 y 6 mg/día. Sin embargo, los niveles de $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ se redujeron y de manera estadísticamente significativa para la dosis de 6 mg/día tanto a los 14 como a los 28 días. Los resultados también indican que la calcificación puede revertirse o estabilizarse tras el tratamiento con citrato férrico. Las tablas a continuación resumen los datos del estudio.

5

TABLA 1

Resumen de resultados			
	Respuesta a dosis	¿Estadísticamente significativa?	Regresión lineal
PO_4 sérico (mg/dl)			
Día 14	No	No	P=0,0523
Día 28	Sí	Sí (6 g/día)	P=0,0073
Ca sérico (mg/dl)			
Día 14	No	No	N.S.
Día 28	No	No	N.S.
$\text{Ca} \times \text{PO}_4$ (mg/dl) ²			
Día 14	Sí	No	P=0,0401
Día 28	Sí	Sí (6 g/día)	P=0,0158
* N.S.: no significativo			

TABLA 2

Resumen de $[\text{PO}_4]$ sérico (mg/dl)

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

* P<0,05, Cambio respecto a línea base significativo en comparación con placebo

10

TABLA 3

Resumen de $[\text{Ca}]$ sérico (mg/dl)					
	Placebo (N=16)	2 g/día (N=31)	4 g/día (N=32)	6 g/día (N=32)	Respuesta a dosis
$[\text{Ca}]$ sérico (mg/dl) el día 0	8,71±0,779	8,78±0,981	9,02±0,913	8,99±0,812	No
$[\text{Ca}]$ sérico (mg/dl) el día 14	8,91±0,782	9,01±1,232	9,47±0,990	9,13±0,909	No
$[\text{Ca}]$ sérico (mg/dl) el día 28	8,74±0,830	9,00±0,953	9,29±0,960	9,26±0,865	No
* P<0,05, cambio respecto a línea base significativo en comparación con el placebo					

TABLA 4

Resumen de [Ca] * [PO₄] sérico (mg/dl)²

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

* P<0,05, Cambio respecto a línea base significativo en comparación con el placebo

TABLA 5

Sucesos adversos emergentes del tratamiento				
	Placebo (N=16) nº de sucesos (%)	2 g/día (N=33) nº de sucesos (%)	4 g/día (N=34) nº de sucesos (%)	6 g/día (N=33) nº de sucesos (%)
Número total de sujetos con por lo menos un suceso adverso (T#at1AE)	7 (43,8)	16 (48,5)	12 (35,3)	17 (51,5)
Clasificados según término preferente (TP)				
Dolor abdominal	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (11,8)	2 (6,1)
Diarrea	2 (12,5)	3 (9,1)	1 (2,9)	1 (3,0)
Clasificados según clase de sistema orgánico (CSO)/TP				
Trastornos GI (ver TP, anteriormente)	4 (25,0)	8 (24,2)	10 (29,4)	10 (30,3)
Trastornos generales	2 (12,5)	4 (12,1)	2 (5,9)	4 (12,1)
Infecciones e infestaciones	2 (12,5)	0 (0,0)	3 (8,8)	1 (3,0)
Trastornos de la piel y el tejido SC	0 (0,0)	3 (9,1)	0 (0,0)	4 (12,1)
Clasificados según CSO/TP/Gravedad				
T#at1AE, Leve	7 (43,8)	13 (39,4)	9 (26,5)	14 (42,4)
T#at1AE, Moderado	0 (0,0)	6 (18,2)	3 (8,8)	2 (6,1)
T#at1AE, Grave	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (5,9)	1 (3,0)
Trastornos GI, leves	4 (25,0)	6 (18,2)	8 (23,5)	9 (27,3)
Clasificados según CSO/TP/Relación				
T#at1AE, Definitivamente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T#at1AE, Probablemente	1 (6,3)	2 (6,1)	2 (5,9)	5 (15,2)
T#at1AE, Posiblemente	3 (18,8)	5 (15,2)	6 (17,6)	2 (6,1)
Trastorno GI, Definitivamente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastorno GI, Probablemente	1 (6,3)	2 (6,1)	2 (5,9)	5 (15,2)
Trastorno GI, Posiblemente	3 (18,8)	3 (9,1)	6 (17,6)	1 (3,0)

5 Tal como se muestra en las figuras 2 y 3, los tratamientos con citrato férrico de grado farmacéutico proporcionan varias ventajas respecto al citrato férrico de grado químico. En general, mientras que el citrato férrico de grado farmacéutico demuestra una eficacia aproximadamente igual a la del citrato férrico de grado químico, consigue este resultado con menos efectos secundarios adversos que el citrato férrico de grado químico.

La figura 2 indica además que los efectos secundarios adversos asociados a la administración de citrato férrico de grado farmacéutico no eran estadísticamente diferentes de los asociados al placebo. Una ventaja de este perfil de

seguridad es que un paciente individual puede recibir dosis de citrato férrico de grado farmacéutico en un amplio rango de dosis con menos preocupaciones por los efectos secundarios. De esta manera, el tratamiento individual del paciente puede ajustarse para adaptarse a sus necesidades y tolerancias específicas.

Reducción del nivel sérico de creatinina

- 5 La tasa de filtración glomerular (TFG) se correlaciona con el daño estructural al riñón y se utiliza como estándar de oro para medir la función renal. La TFG puede estimarse con el biomarcador creatinina sérica. A medida que se deteriora la función renal, el riñón pierde su capacidad de excretar la creatinina eficazmente y conduce a una retención de la misma en el cuerpo. Por lo tanto, el incremento de la creatinina en el suero indica una reducción de la TFG y es un signo importante de deterioro renal.
- 10 En una extensión de etiqueta abierta de un estudio clínico de Fase II: "Estudio aleatorizado de doble ciego controlado con placebo de determinación de dosis de los efectos del citrato férrico sobre el fosfato sérico en pacientes con enfermedad renal de estadio terminal (ERET)", se administraron 2~6 g/día de citrato férrico en algunos de los pacientes y se realizó un seguimiento del nivel sérico de creatinina para evaluar la función renal. Varios pacientes que habían recibido 6 g/día de citrato férrico aparentemente presentaban una tendencia a un nivel más bajo de creatinina sérica, lo que implica que el citrato férrico podría modificar, retrasar, detener o evitar la progresión de la enfermedad renal crónica. Los resultados de 2 pacientes se muestran en las figuras 4 y 5.

EJEMPLO 3

Métodos de medición de la calcificación corneal

- 20 Se llevaron a cabo exámenes oculares mediante la utilización de un microscopio de lámpara de hendidura que se había conectado a una cámara digital (NIKON E995). Las calcificaciones de la córnea se producen en zonas próximas a los lados nasal y temporal del limbo corneal y presentan la apariencia de queratopatía en banda de la hipercalcemia. Un observador fotografió el lado interno (próximo a nasal), el lado externo (próximo a temporal) o una vista completa de la córnea en la que se observaba calcificación (figura 6). Por lo tanto, se obtuvieron 1 o 2 fotografías de cada ojo y resultaron en la recolección de 2 a 4 fotografías por paciente por examen.

- 25 Para el análisis de los datos se utilizó un software de análisis de imágenes denominado "Image J". El software de análisis de imágenes se desarrolló para mostrar, editar, analizar, procesar, guardar e imprimir imágenes de 8 bits, 16 bits y 32 bits. Puede calcular estadísticas de superficie y valor de píxeles de selecciones definidas por el usuario, medir distancias y ángulos y crear histogramas de densidad y gráficos de perfil lineal. Permite funciones estándares de procesamiento de imágenes, tales como la manipulación de contraste, definición de imágenes, suavizado, detección de bordes y filtración de la mediana. El software ha sido desarrollado en el Research Services Branch del National Institute of Mental Health, un instituto del National Institutes of Health (NIH). El software puede descargarse del sitio de internet del NIH.

- 35 El software de análisis de imágenes puede medir la superficie calcificada y la superficie total de la córnea definidos subjetivamente por el usuario. Para estimar la superficie calcificada, el observador en primer lugar carga la fotografía del ojo del paciente en el software de procesamiento de imágenes, recorta la región calcificada específica y el software mide la sección definida de acuerdo con ello (definida como el número de píxeles en esa superficie). Debe indicarse que, debido a que las fotografías se obtuvieron centrándose en un lado de la córnea, no se capturó habitualmente la imagen de una córnea completa. Para estimar el tamaño de la córnea completa, el observador utilizó el software de procesamiento de imágenes para recortar una superficie en forma de abanico de 90 grados de la región disponible de la córnea en la fotografía de manera subjetiva, dejando entonces que el software calculase la superficie de esta zona en forma de abanico que representaría 1/4 de la córnea completa. Mediante la multiplicación del número por cuatro, el observador obtenía entonces una estimación de la superficie total de la córnea. Una fotografía de ejemplo de calcificación corneal se muestra en la figura 7.

- 45 Se evaluó la gravedad de la calcificación de la córnea basándose en el porcentaje de superficie corneal ocupada por calcificación, es decir, el % de calcificación del lado interno + % de la calcificación del lado externo, donde la calcificación del lado interno o externo se calcula como (superficie calcificada en córnea interna o externa/superficie total de la córnea) x 100. Véase la figura 8.

Varios factores pueden afectar a la medición de la calcificación de la córnea:

- 50 (1) un diferente periodo de retardo del examen posterior al tratamiento puede resultar en variancia entre sujetos según defina el examinador.
- (2) Algunos factores de la fotografía, tales como la luminosidad del entorno, la distancia focal, el tiempo de exposición, el brillo, la sensibilidad luminosa (valor ISO), la resolución, el contraste de la fotografía, no se controlaron. Estos factores podrían influir sobre las calidades de las diferentes fotografías y, por lo tanto, afectar al criterio del médico para definir con precisión la superficie calcificada en diferentes fotografías.
- 55 (3) No se estandarizó la imagen de la superficie corneal. La mayoría de las fotos sólo contenía una vista parcial

de la córnea. Con el fin de estimar el tamaño del total de superficie corneal, el observador definió subjetivamente una superficie en forma de abanico de 90 grados para obtener el tamaño de una córnea completa mediante extrapolación, multiplicando el valor por cuatro.

5 (4) Se utilizaron diferentes cámaras para algunas fotografías: la cámara utilizada para medir las líneas base de córnea accidentalmente se encontraba averiada y se utilizó otra cámara para llevar a cabo algunas de las segundas mediciones de córnea.

(5) El método actual de utilización de la superficie bidimensional para estimar la calcificación en 3 dimensiones en la estructura esférica de córnea no es absolutamente exacto.

10 Todos los factores anteriormente indicados contribuyen al error en la determinación de la calcificación de la córnea. Sin embargo, el error se ha minimizado haciendo que todas las imágenes sean determinadas por un único evaluador, utilizando cada paciente como su propio control y examinando los cambios relativos dentro de cada paciente.

EJEMPLO 4

El citrato férrico revierte la calcificación corneal

15 Los resultados del estudio de Fase II presentados anteriormente indican que el citrato férrico puede reducir CaxP sérico de una manera dependiente de la dosis con efectos secundarios mínimos. Debido a que la calcificación ocular es la calcificación de tejidos blancos observada más frecuentemente, el tratamiento con citrato férrico se extendió a modo de extensión de etiqueta abierta (EEA) tras la terminación del estudio de Fase II a la investigación ulterior del efecto del citrato férrico sobre la calcificación ocular de la córnea y su participación en la calcificación de los tejidos blandos.

20 En este estudio, los pacientes fueron remitidos al departamento de oftalmología para el examen ocular antes y después del tratamiento con citrato férrico. Todos los pacientes recibieron un primer examen ocular unos cuantos días antes o el primer día de administración de la prueba de Fase II (valor de línea base de calcificación corneal). Se modificó el tiempo para el 2º examen ocular. Algunos fueron examinados inmediatamente después del estudio de Fase II y algunos fueron examinados durante el periodo de EEA. Sin embargo, con independencia de cuándo se realizó el 2º examen ocular, debía obtenerse después de un número definido de días consecutivos de administración de citrato férrico con el fin de poder ser considerado un valor válido para determinar los efectos del citrato férrico sobre los cambios en la calcificación corneal.

30 Todos los pacientes del ensayo clínico de Fase II del citrato férrico recibieron un seguimiento con un periodo sin fármaco durante diversos periodos de tiempo, y algunos pacientes participaron seguidamente en el periodo de tratamiento de extensión de etiqueta abierta. Cada paciente participante recibió dos exámenes oculares realizados por un oftalmólogo. Según las fechas del primer y segundo exámenes oculares y el periodo correspondiente de administración de fármaco, no todos los pacientes participantes pudieron generar información utilizable. Los pacientes aceptados fueron aquellos que habían recibido una administración durante por lo menos 21 días consecutivos. El periodo entre el primer y segundo exámenes oculares fue por lo menos tan largo como el periodo de administración.

35 El intervalo real entre los dos exámenes oculares no era relevante para el propósito de esta evaluación, ya que, a mayor tiempo entre el primer y el segundo examen ocular, mayor probabilidad de desarrollo de calcificación corneal, pero no a la inversa. Por lo tanto, los resultados siguientes de estimación de los efectos del citrato férrico sobre el grado de cambio de calcificación corneal efectivamente son conservadores si el intervalo entre el primer y segundo exámenes fue mayor que el periodo de tratamiento con fármaco.

40 Un total de 12 pacientes produjo datos elegibles para la evaluación y los datos resultantes se proporcionan en la Tabla 6. Se examinó el ojo izquierdo y el ojo derecho de cada paciente y, por lo tanto, se generaron 24 valores de calcificación corneal. En estos 12 pacientes, uno recibió un placebo y sirvió de control negativo. Los demás 11 pacientes recibieron diversos periodos de tratamiento activo consecutivo (intervalo de 28 a 57 días) y generaron 22 valores de calcificación corneal de ojo izquierdo y ojo derecho. Entre los 11 pacientes que recibieron tratamiento activo, dos (2) pacientes recibieron un nivel de dosis de citrato férrico de 2 g/día, dos (2) pacientes recibieron un nivel de dosis de citrato férrico de 4 g/día, mientras que siete (7) pacientes recibieron un nivel de dosis de citrato férrico de 6 g/día. Debido al limitado número de pacientes participantes en esta evaluación, no se requirieron estadísticas formales y en la presente memoria se utilizan estadísticos de resumen.

50 El paciente que recibió un placebo se encontró que presentaba una calcificación corneal agravada en un promedio de +6,55% (ojo derecho agravado en +1,28% y ojo izquierdo agravado en +11,81%) durante un periodo de 77 días entre el 1º y 2º examen ocular.

55 En dichos 11 pacientes que recibieron tratamiento activo, el periodo de tratamiento promedio fue de 33 días, con un rango de 28 a 57 días. El periodo entre el 1º y 2º examen de promedio fue de 126 días, con un rango de 50 a 217 días. Entre dichos 11 pacientes, sólo 10 valores de calcificación de córnea de un ojo mostraron resultados agravados (promedio +2,20%, rango de +0,08% a +6,98%). En contraste, un valor de calcificación corneal de un ojo no experimentó cambios, mientras que 11 valores de calcificación corneal en un ojo mostraron una mejora (promedio de -2,07%, rango de -0,08% a -10,21%). En las figuras 9 y 10 se muestran ejemplos de calcificación corneal agravada o

mejorada.

Los datos presentados anteriormente son extremadamente alentadores. El citrato férrico aparentemente retrasa o mejora las condiciones de calcificación corneal. Los resultados también implican que el tratamiento de citrato férrico podría mejorar diversas condiciones de calcificación de tejidos blandos. Podrían llevarse a cabo estudios clínicos adicionales para confirmar la eficacia del citrato férrico en el tratamiento de todas las condiciones de calcificación de tejidos blandos.

5

TABLA 6

Calcificación corneal en pacientes de enfermedad renal de estadio terminal que han recibido tratamiento de citrato férrico							
ID de sujeto	Dosis (g/día)	Intervalo entre 1º y 2º examen ocular (días)	Periodo de tratamiento con citrato férrico (días)	1º examen ocular Superficie calcificada de córnea (%)	2º examen ocular Superficie calcificada de córnea (%)	Diferencia entre el 1º y 2º examen (%)	ID de ojo
2-01-001	Placebo	77	77	4,19%	5,47%	1,28%	Derecho
				4,32%	16,13%	11,81%	Izquierdo
2-01-1-002	2 g/día	61	28	0,00%	0,00%	0,00%	Derecho
				3,90%	3,75%	-0,15%	Izquierdo
2-01-1-012	2 g/día	66	28	14,90%	4,69%	-10,21%	Derecho
				3,50%	2,09%	-1,41%	Izquierdo
2-01-1-048	4 g/día	186	28	2,50%	2,09%	-0,41 %	Derecho
				1,85%	2,01%	0,16%	Izquierdo
2-01-1-009	4 g/día	50	28	0,51%	1,00%	0,49%	Derecho
				1,16%	0,00%	-1,16%	Izquierdo
2-01-1-050	6 g/día	198	33	1,62%	1,54%	-0,08%	Derecho
				0,86%	1,62%	0,76%	Izquierdo
2-01-1-022	6 g/día	217	57	7,21%	7,29%	0,08%	Derecho
				1,39%	8,37%	6,98%	Izquierdo
2-01-1-068	6 g/día	202	34	0,00%	2,24%	2,24%	Derecho
				1,05%	3,09%	2,04%	Izquierdo
2-01-1-006	6 g/día	50	28	32,43%	29,27%	-3,16%	Derecho
				50,95%	50,36%	-0,59%	Izquierdo
2-01-1-004	6 g/día	78	28	4,38%	2,20%	-2,18%	Derecho
				2,50%	1,10%	-1,40%	Izquierdo
2-01-1-018	6 g/día	75	28	40,85%	38,86%	-1,99%	Derecho
				5,93%	7,72%	1,79%	Izquierdo
2-01-1-042	6 g/día	199	42	0,49%	3,73%	3,24%	Derecho
				0,67%	4,91%	4,24%	Izquierdo

REIVINDICACIONES

1. Citrato férrico para la utilización en un método de tratamiento de la calcificación corneal en un ser humano o en un animal.
2. Citrato férrico para la utilización según la reivindicación 1, donde el citrato férrico presenta una velocidad de disolución de por lo menos 2 mg/cm²/min.
3. Citrato férrico para la utilización según la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde la calcificación se revierte, evita, retrasa o estabiliza.
4. Citrato férrico para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la calcificación se revierte.
5. Citrato férrico para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la calcificación se evita.
6. Citrato férrico para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el citrato férrico se administra por vía oral.
7. Citrato férrico para la utilización según la reivindicación 6, donde el citrato férrico se encuentra en la forma de un comprimido, unos polvos, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una pastilla, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un espirituoso o un jarabe.
8. Citrato férrico para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde se administran 2 a 8 gramos/día de citrato férrico tres veces al día.
9. Citrato férrico para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde se administran 2 gramos/día de citrato férrico tres veces al día.
10. Citrato férrico para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde se administran 8 gramos/día de citrato férrico tres veces al día.
11. Citrato férrico para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde se administran 6 gramos/día de citrato férrico durante 14 días o 28 días.
12. Citrato férrico para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el citrato férrico se formula como una composición farmacéutica que comprende el citrato férrico y un portador adecuado.
13. Citrato férrico para la utilización según la reivindicación 12, donde la composición farmacéutica se selecciona de un comprimido, unos polvos, una suspensión, una emulsión, una cápsula, una pastilla, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un espirituoso y un jarabe.

Figura 1

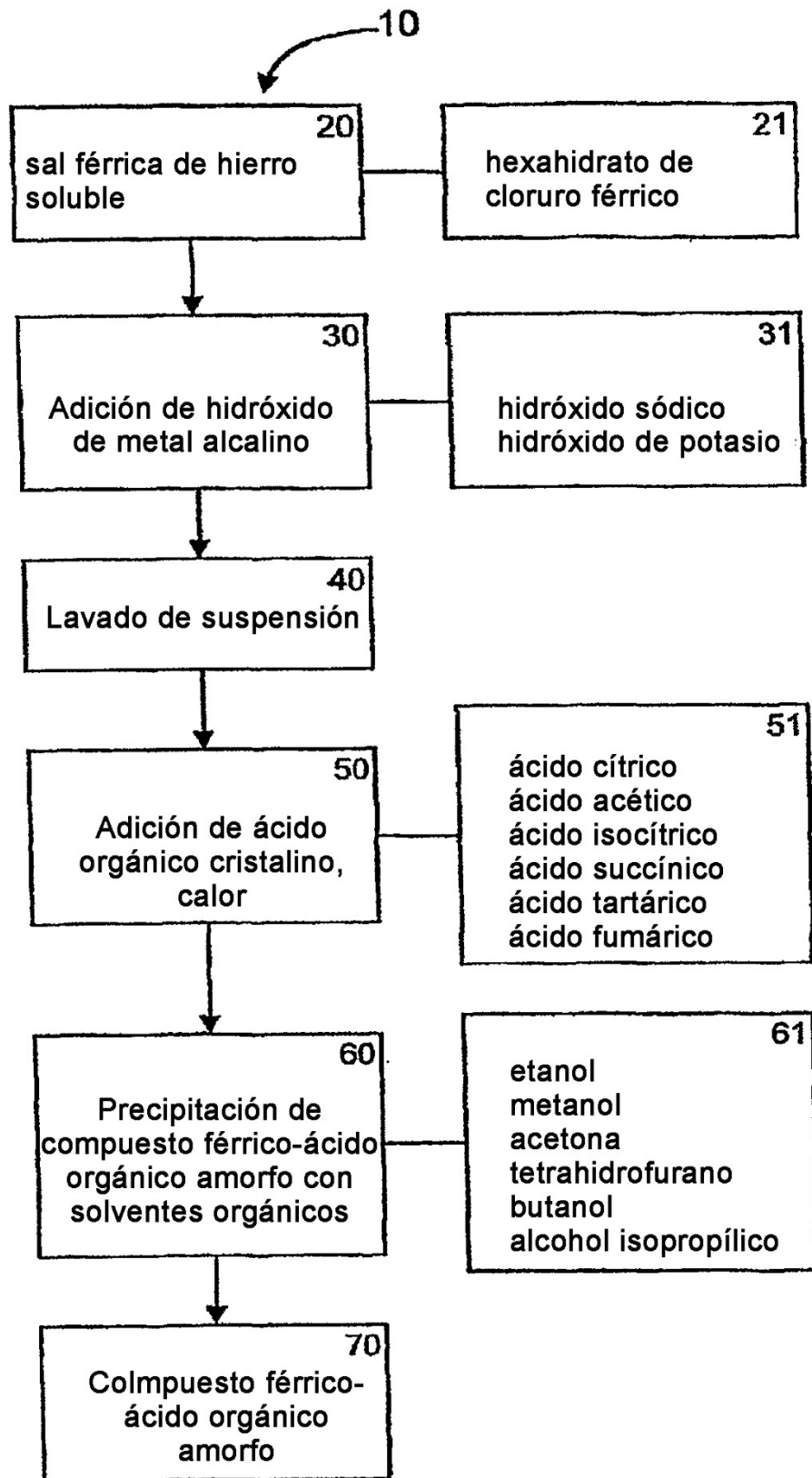


Figura 2

	Estudio clínico de fase II 2005 de citrato férrico de grado farmacéutico								Estudio clínico de citrato férrico de grado químico. Taiwan 1998		Estudio clínico de citrato férrico de grado químico en EE.UU. 1998	
	Placebo (N=16)		Citrato férrico 2 g/día (N=33)		Citrato férrico 4 g/día (N=34)		Citrato férrico 6 g/día (N=33)		Citrato férrico 3 g/día (N=45)		Citrato férrico 4,5 g/día (N=14)	
	Nº sucesos	%	Nº sucesos	%	Nº sucesos	%	Nº sucesos	%	Nº sucesos	%	Nº sucesos	%
Diarrea	2	12,5%	3	9,1%	1	2,9%	1	3,0%	9	20,0%	3	21,4%
Deposición blanda	1	6,3%	0	0,0%	1	2,9%	1	3,0%	3	6,7%	5	35,7%
Estreñimiento	0	0,0%	0	0,0%	2	5,9%	1	3,0%	4	8,9%	1	7,1%
Distensión	1	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,0%	5	11,1%	3	21,4%
Náusea	0	0,0%	2	6,1%	0	0,0%	1	3,0%	0	0,0%	0	0,0%

Figura 3

Fósforo sérico (mg/dl)

	Estudio clínico 2005 de citrato férrico de grado farmacéutico				Estudio clínico de citrato férrico de grado químico en Taiwan 1998	Estudio clínico de citrato férrico de grado químico en EE.UU. 1998
	Placebo	Citrato férrico 2 g/día (N=33)	Citrato férrico 4 g/día (N=34)	Citrato férrico 6 g/día (N=33)	Citrato férrico 3 g/día (N=45)	Citrato férrico 4,5 g/día (N=14)
Día 0 (Línea base)	7,2±1,4	7,2±1,2	7,1±1,3	7,3±1,3	6,7±1,9	7,2±2,5
Día 28 (Fin de tratamiento)	7,2±1,2	6,9±2,2	6,0±1,3	5,8±1,8	5,7±1,6	5,9±2,0
Diferencia respecto a línea base	-0,1±2,0	-0,3±2,1	-1,1±1,6	-1,5±1,6	-1,0±2,5	-1,3±3,2

[Ca]x[P] (mg/dl)²

	Estudio clínico 2005 de citrato férrico de grado farmacéutico				Estudio clínico de citrato férrico de grado químico en Taiwan 1998	Estudio clínico de citrato férrico de grado químico en EE.UU. 1998
	Placebo	Citrato férrico 2 g/día (N=33)	Citrato férrico 4 g/día (N=34)	Citrato férrico 6 g/día (N=33)	Citrato férrico 3 g/día (N=45)	Citrato férrico 4,5 g/día (N=14)
Día 0 (Línea base)	62,8±14,0	62,9±13,3	63,5±10,7	65,8±12,2	60,8±17,1	60,3±15,5
Día 28 (Fin de tratamiento)	63,2±12,6	61,7±21,3	55,4±13,4	54,1±17,7	51,8±15,2	51,8±17,7
Diferencia respecto a línea base	-0,3±19,3	-1,1±20,7	-8,1±14,7	-11,7±15,4	-9,0±22,9	-8,5±23,5

Figura 4

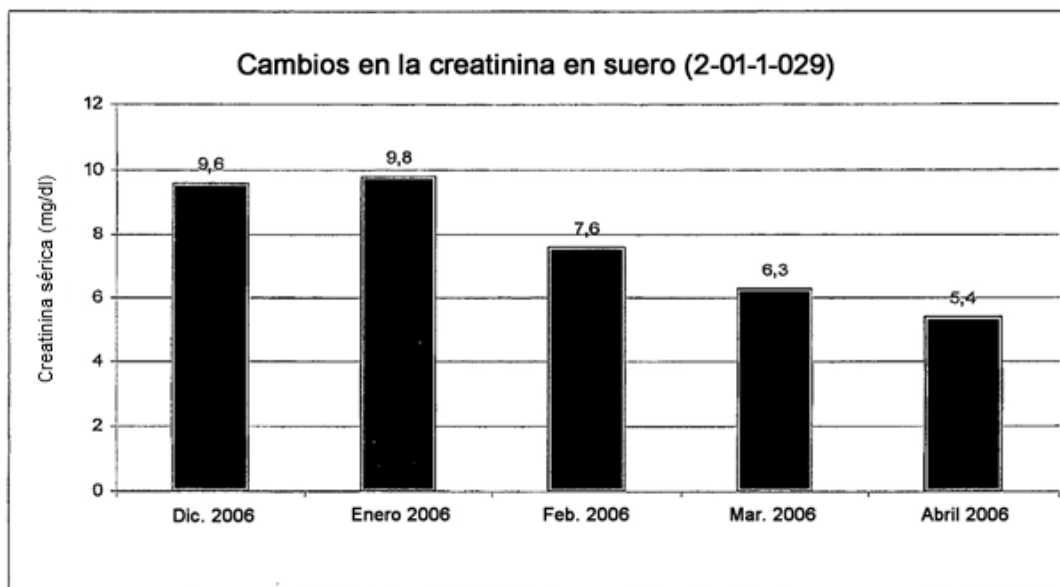


Figura 5

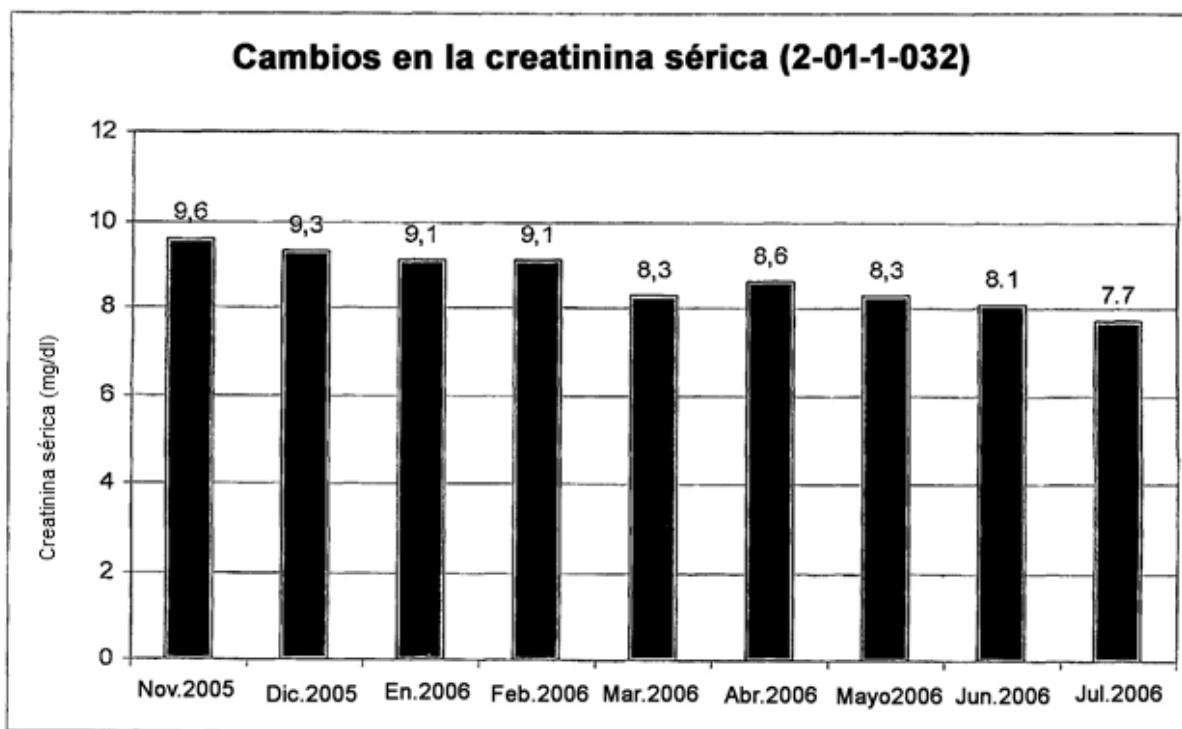


Figura 6

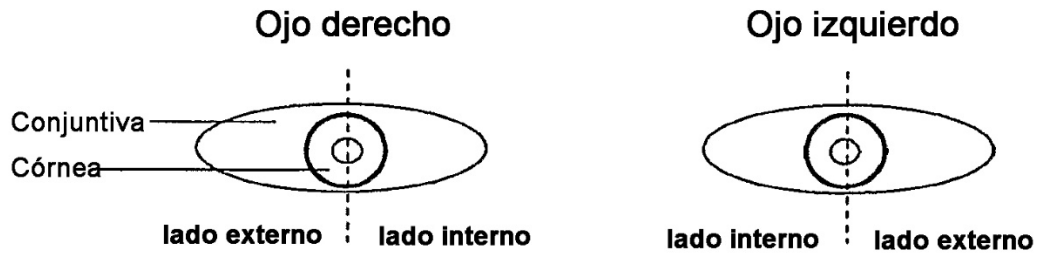


Figura 7

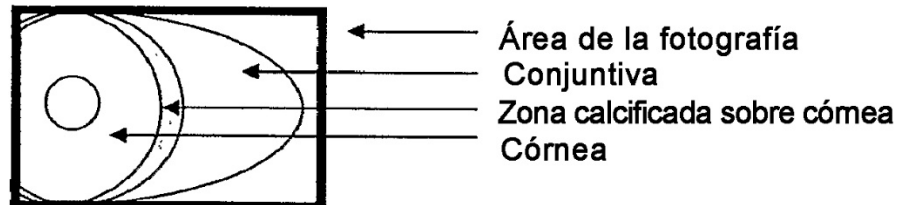


Figura 8

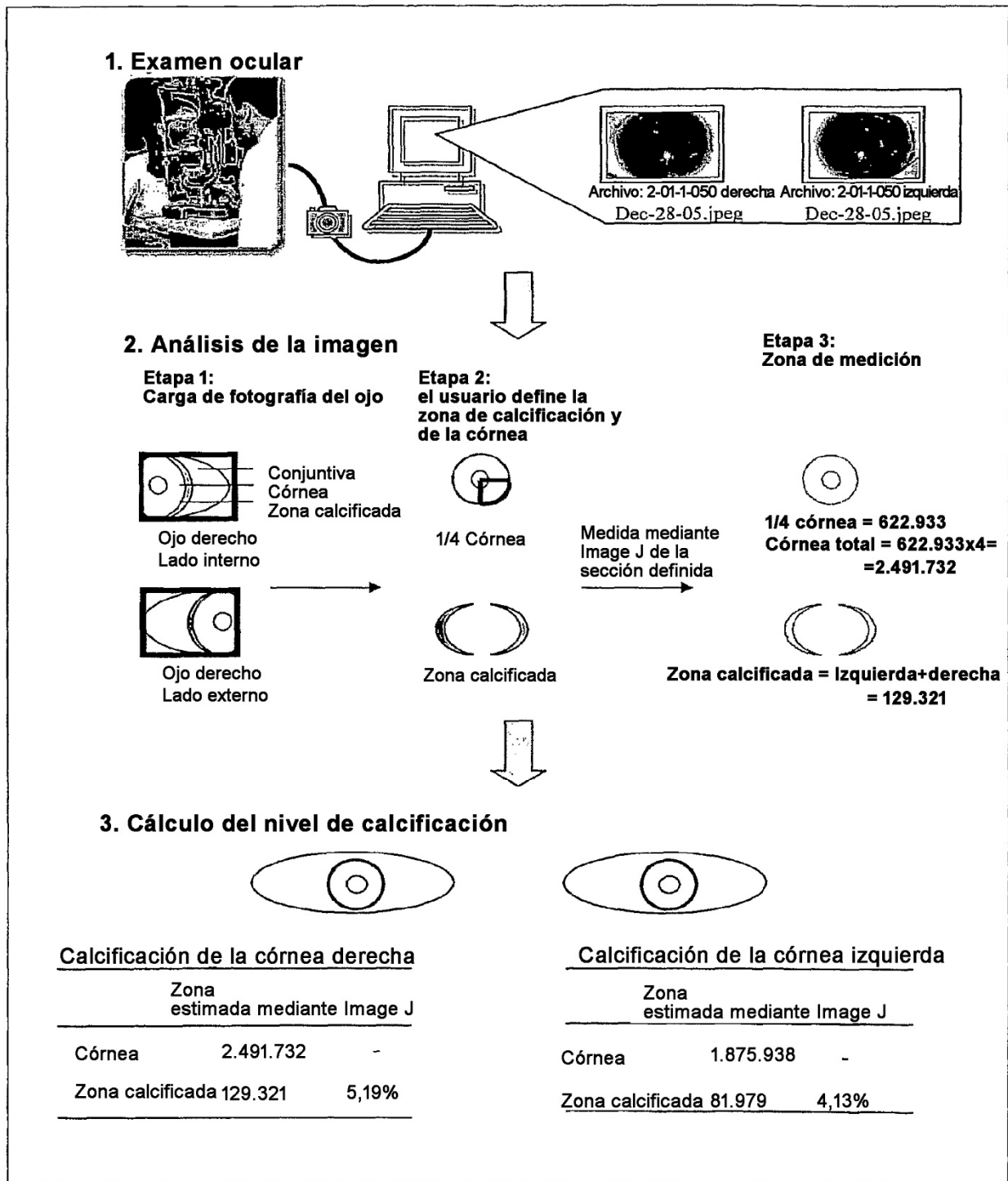


Figura 9

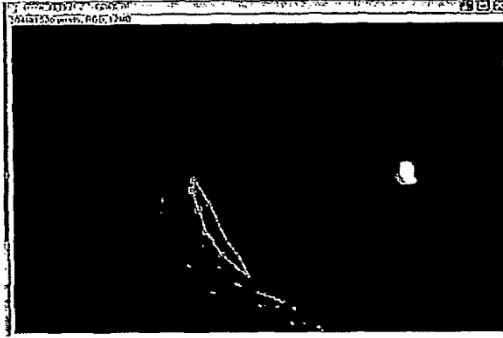
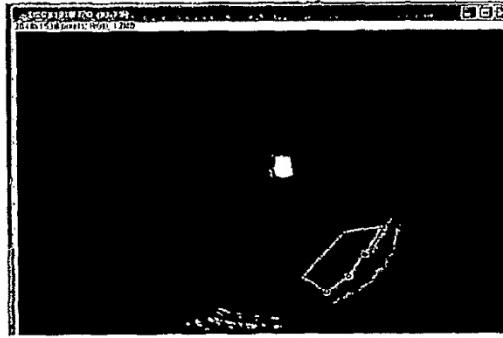
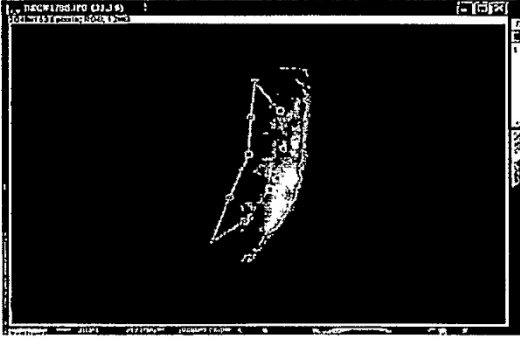
	1º Examen	2º Examen
Lado interno		
Lado externo		
Resultados	1º Examen del ojo derecho Calcificación de la córnea (%): Lado interno: + 1,64% Lado externo: + 2,68%	2º Examen del ojo derecho Calcificación de la córnea (%): Lado interno: + 8,20% Lado externo: + 7,93%
	Total: + 4,32%	Total: +16,13%
	Diferencia (2º - 1º) = + 11,81%	

Figura 10

	1º Examen	2º Examen
Lado interno		
Lado externo		
Resultados	1º Examen del ojo derecho Calcificación de la córnea (%): Lado interno: - 6,59% Lado externo: - 8,31%	2º Examen del ojo derecho Calcificación de la córnea (%): Lado interno: - 2,19% Lado externo: - 2,50%
	Total: - 14,9%	Total: - 4,69%
	Diferencia (2º - 1º) = - 10,21%	