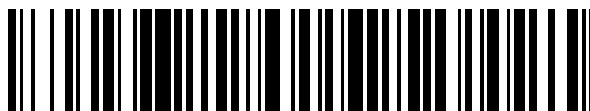


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 254**

51 Int. Cl.:

A61K 31/295 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2013 PCT/US2013/047134**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13192565**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2013 E 13807102 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 2863906**

54 Título: **Uso de citrato férrico en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica**

30 Prioridad:

21.06.2012 US 201261662565 P

28.01.2013 US 201361757229 P

15.03.2013 US 201361801050 P

15.03.2013 US 201361800618 P

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

26.11.2020

73 Titular/es:

**KERYX BIOPHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
245 First Street, Suite 1400
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**PORADOSU, ENRIQUE;
BENTSUR, RON y
OLIVIERO III, JAMES F.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 796 254 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

Uso de citrato férrico en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica

Campo

5 Los métodos y composiciones descritos en la presente memoria se refieren generalmente al uso de citrato férrico para tratar pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Antecedentes

10 La enfermedad renal crónica (ERC) es una pérdida gradual y progresiva de la capacidad de los riñones para excretar desechos, concentrar orina y conservar electrolitos. La Fundación nacional del riñón de EE.UU. define la enfermedad renal crónica según la presencia o ausencia de daño renal y el nivel de función renal, independientemente del tipo (diagnóstico clínico) de enfermedad renal. La medida principal de la función renal es la tasa de filtración glomerular (TFG), que se estima a menudo como aclaramiento de creatinina de las concentraciones de creatinina en suero y orina. La enfermedad o fallo renal crónico se define como tener una TFG menor que 60 ml/min durante tres meses o más. La Fundación nacional del riñón de EE.UU. ha sugerido una clasificación en cinco etapas de disfunción renal basada en la TFG:

Etapas de disfunción renal (adaptadas a partir de la Fundación nacional del riñón – K/DOQI)

Etapa	Descripción	Aclaramiento de creatinina (~TFG: ml/min/1,73 m ²)	Consecuencias metabólicas
1	TFG normal o aumentada – gente con riesgo aumentado o con daño renal temprano	>90	-
2	Insuficiencia renal temprana	60-89	La concentración de hormona paratiroidea comienza a subir (TFG~60-80)
3	Fallo renal moderado (fallo renal crónico)	30-59	Disminución en la absorción de calcio (TFG <50) La actividad de lipoproteína cae Malnutrición Comienzo de hipertrofia ventricular izquierda Comienzo de anemia
4	Fallo renal severo	15-29	Las concentraciones de triglicéridos comienzan a subir Hiperfosfatemia Acidosis metabólica Tendencia a la hipercalcemia
5	Enfermedad renal en etapa terminal (uremia)	<15	Desarrollo de azotaemia

15 Como se indica en la tabla anterior, la etapa 1 es la menos severa y la etapa 5, o ERET, la más severa. En las etapas tempranas de la ERC, p.ej., las etapas 1-4, típicamente no se necesita la diálisis. Por lo tanto, los pacientes que experimentan las etapas tempranas de ERC se describen como que tienen una enfermedad renal crónica no dependiente de la diálisis. Dichos pacientes se denominan también normalmente como pacientes con enfermedad renal crónica que no están en diálisis (ERC-ND). La anemia aparece primero típicamente en la etapa 3 de ERC cuando la TFG es menor que 60 cc/min, mucho antes de que sea necesaria la diálisis, aunque la anemia puede aparecer en cualquier etapa de la ERC. En la etapa 5, un paciente puede necesitar tratamiento de diálisis varias veces a la semana. Una vez que el proceso de degeneración del riñón comienza, las funciones renales en la ERC se deterioran de forma irreversible hacia la enfermedad renal en etapa terminal (ERET, etapa 5). Los pacientes que padecen ERET no pueden sobrevivir sin diálisis o trasplante de riñón.

20

25

Según la Fundación nacional del riñón de EE.UU., aproximadamente 26 millones de americanos adultos tienen ERC y millones de otros están en riesgo creciente. Los pacientes que experimentan las etapas más tempranas de ERC típicamente generan costes médicos aumentados de 14.000 \$ a 22.000 \$ americanos por paciente por año, en comparación con la población general sin ERC, de la misma edad. Sin embargo, hay evidencia creciente de que algunos de los costes aumentados y los resultados adversos asociados con ERC pueden evitarse o retrasarse mediante medidas de prevención, detección temprana y tratamiento temprano.

La deficiencia de hierro y anemia son complicaciones normales de la ERC, incluyendo ERET. La anemia es la manifestación clínica de una disminución en la masa de glóbulos rojos circulantes y normalmente se detecta por baja concentración de hemoglobina en sangre. El riñón que funciona de forma apropiada produce eritropoyetina, una hormona que estimula la proliferación y diferenciación de precursores de glóbulos rojos, que lleva en última instancia a la eritropoyesis (producción de glóbulos rojos). En el riñón con ERC, la producción de eritropoyetina está a menudo alterada, llevando a la deficiencia de eritropoyetina y la deficiencia simultánea en la eritropoyesis. La anemia está asociada con resultados cardiovasculares adversos, ERET, mortalidad y calidad de vida disminuida (Macdougall, *Curr Med Res Opin* (2010) 26:473-482). La prevalencia de anemia en ERC aumenta ya que disminuye la función renal. Aproximadamente el 50% de pacientes con enfermedad renal crónica que no están en diálisis son anémicos, y en el momento que los pacientes con ERC empiezan la diálisis, hasta el 70% son anémicos (Macdougall, *supra*, y McClellan et al., *Curr Med Res Opin* (2004) 20:1501-1510).

La deficiencia de hierro es un contribuyente significativo a la anemia en pacientes con ERC. La prevalencia estimada oscila del 25 al 70% (Hsu, et al., *J Am Soc Nephrol* (2002) 13:2783-2786; Gotloib et al., *J Nephrol* (2006) 19:161-167; Mafra, et al., *J Ren Nutr* (2002) 12:38-41; Kalantar-Zadeh, et al., *Am J Kidney Dis* (1995) 26:292-299; y Post, et al., *Int Urol Nephrol* (2006) 38:719-723). Las causas incluyen consumo o absorción disminuida de hierro, secuestro de hierro como resultado de la inflamación, pérdida de sangre, y uso de hierro aumentado para la producción de glóbulos rojos en respuesta a los agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) (Fishbane, et al., *Am J Kidney Dis* (1997) 29:319-333; Kooistra, et al., *Nephrol Dial Transplant* (1998) 13:82-88; y Akmal, et al., *Clin Nephrol* (1994) 42:198-202). Dependiendo de la etapa de ERC, el 20-70% de los pacientes con ERC muestran bajos índices de hierro (Quinibi et al, *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26:1599-1607). Más de 1 millón de pacientes con ERC en etapa 3 o 4 en los EE.UU. se estima que padecen deficiencia de hierro. La presencia de o bajos almacenes de hierro (deficiencia de hierro "absoluta") o hierro inadecuado disponible para cumplir la demanda para la eritropoyesis (deficiencia de hierro "funcional") correlaciona significativamente con niveles reducidos de hemoglobina en pacientes con ERC. La deficiencia de hierro puede surgir de uno o más factores cualesquiera que incluyen, por ejemplo, hierro insuficiente de la ingesta de alimentos, utilización de hierro aumentada, pobre absorción de hierro gastrointestinal y malabsorción generalizada debido a fallo renal y sobrecrecimiento bacteriano, y sangrado gastrointestinal (Macdougall, *supra*).

El patrón actual de cuidado para la anemia y/o deficiencia de hierro en pacientes con ERC es la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y/o suplementación de hierro. Las directrices de la Iniciativa de calidad de los resultados de la enfermedad renal de la Fundación nacional del riñón recomiendan el hierro oral o intravenoso para pacientes que tienen etapas de ERC 1 a 5 y no están en diálisis (véase "Using iron agents: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease", *Am J Kidney Dis* (2006) 47:S58-S70). La forma férrica del hierro (también conocida como hierro (III) o Fe³⁺) se ha conocido desde hace mucho por tener pobre biodisponibilidad cuando se administra de forma oral. Por lo tanto, las formulaciones orales para la suplementación de hierro en pacientes con ERC contienen típicamente la forma ferrosa del hierro (también conocida como hierro (II) o Fe²⁺). Varios preparados de hierro oral ferroso están disponibles para el tratamiento incluyendo gluconato ferroso, fumarato ferroso y sulfato ferroso. El suplemento oral de hierro más común es el sulfato ferroso, que puede darse hasta tres veces al día para proporcionar una dosis adecuada para tratar a pacientes con ERC deficientes en hierro. Sin embargo, en algunos pacientes con ERC, el hierro oral se tolera poco por los efectos secundarios adversos, o es ineficaz en el mantenimiento adecuado de los almacenes corporales de hierro. Los efectos secundarios incluyen típicamente problemas gastrointestinales, tales como diarrea, náusea, hinchazón e incomodidad abdominal. Adicionalmente, debido a la frecuencia en que se dan típicamente, las formas ferrosas orales plantean una carga de comprimidos en pacientes y tienen efectos secundarios gastrointestinales negativos significativos, que llevan al incumplimiento con los regímenes del tratamiento oral (Mehdi et al., *supra*).

Una alternativa es administrar hierro intravenoso a los pacientes con ERC. Algunos estudios han mostrado que las formulaciones de hierro intravenoso son más efectivas que los suplementos de hierro férrico orales o los suplementos de hierro ferroso orales para tratar la deficiencia de hierro y/o anemia en pacientes con ERC (Mehdi et al., *supra*). Las formulaciones intravenosas efectivas para el tratamiento de pacientes con ERC incluyen carboximaltosa férrica, ferumoxitol, gluconato férrico, sacarosa de hierro, y dextrano de hierro.

Wang Li et al., (*Journal of American Society of Nephrol*; Meeting of the American Society of nephrology renal week, Williams y Wilkins, Baltimore, MD, EE.UU.; San Diego, CA, EE.UU., vol. 14 no. Abstracts Issue, 1 de noviembre de 2003, páginas 842A-843A) describen que el suplemento oral de hierro (citrato férrico) actúa de forma más efectiva que el suplemento de hierro oral (sulfato ferroso) en la corrección de anemia renal, mientras se usa eritropoyetina al mismo tiempo.

Sin embargo, el hierro intravenoso está asociado con riesgos a corto plazo tales como anafilaxis y muerte, además de toxicidad a largo plazo, incluyendo el desarrollo de aterosclerosis, infección y mortalidad aumentada (Quinibi

Arzneimittelforschung (2010) 60:399-412). Además, muchas clínicas para ERC particularmente sitios comunitarios, están mal equipados para administrar hierro intravenoso porque carecen de la infraestructura de un centro de diálisis. Esto ha dejado a una mayoría de pacientes deficientes en hierro con ERC sin tratamiento de hierro intravenoso.

5 Wu-Chang Yang et al. (Nephrol. Dial. Transplant., 1 de enero de 2002, páginas 265-270) describen un estudio cruzado, abierto, de citrato férrico como un agente de unión a fosfato para el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes de hemodiálisis que muestra que el citrato férrico disminuye la concentración de fosfato en suero en paciente de hemodiálisis.

10 Yokoyama et al. (American Journal of Nephrology 2012, vol. 36, núm. 5, 2012, páginas 478-487) describen un estudio clínico en fase II de hidrato de citrato férrico que demuestra eficacia y seguridad a dosis entre 1,5 g y 6 g diarios como un fármaco de unión a fosfato para tratar la hiperfosfatemia en pacientes de hemodiálisis.

Christopher et al. (Kidney Res. Clin. Pract., vol. 31, 20 de junio de 2012 (2012-06-20), página A38) describen la construcción de un modelo de ajuste de costes que sugiere que habría ahorro de costes con el uso de citrato férrico a través del uso reducido de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y de hierro.

Por consiguiente, hay necesidad de desarrollar métodos mejorados para el tratamiento de pacientes con ERC.

15 **Compendio**

Ciertos aspectos de la descripción proporcionan aglutinantes de fosfato clínicamente seguros y efectivos que pueden usarse para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC, incluyendo pacientes con ERC que no están en diálisis (ERC-ND) y pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERET). En ciertos aspectos, el aglutinante de fosfato es clínicamente seguro y efectivo para la administración a largo plazo a pacientes con ERC, por ejemplo hasta e incluyendo al menos 56 semanas de administración continua.

25 De acuerdo con ciertas realizaciones de la descripción, un candidato para la aprobación de comercialización administrativa como un aglutinante de fosfato es el citrato férrico descrito en la presente memoria (también conocido como KRX-0502 (citrato férrico), véase el Ejemplo 1). Los estudios pre-clínicos han demostrado la capacidad del citrato férrico descrito en la presente memoria de unirse al fósforo dietético, disminuir la absorción intestinal del fósforo dietético y reducir los niveles de fosfato en suero (Mathew, et al., J Am Soc Nephrol (2006) 17:357A; Voormolen, et al., Nephrol Dial Transplant (2007) 22:2909-2916; y Tonelli et al., Circulation (2005) 112:2627-2633). Cuatro estudios clínicos del citrato férrico descrito en la presente memoria (p.ej., KRX-0502 (citrato férrico)) en pacientes con ERET se han realizado y presentado a la Administración de alimentación y fármacos de EE.UU. como parte de la presentación del Nuevo Fármaco de Investigación (IND) de KRX-0502 (citrato férrico). Uno de esos estudios, un estudio a largo plazo de en fase 3 (descrito en la presente memoria), ha confirmado que el citrato férrico descrito en la presente memoria (también conocido como KRX-0502) demuestra un cambio altamente estadísticamente significativo en el fósforo en suero frente al placebo durante un Periodo de evaluación de eficacia de cuatro semanas y puede aumentar la ferritina y saturación de transferrina (TSAT) y reducir el uso de hierro intravenoso y agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con ERET cuando se compara con los agentes de control activo durante un Periodo de evaluación de seguridad de 52 semanas.

40 De acuerdo con la presente descripción, se ha descubierto que el citrato férrico descrito en la presente memoria puede usarse como un aglutinante de fosfato clínicamente seguro y efectivo para controlar y/o reducir los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina, aumentar la absorción de hierro), mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC, incluyendo los pacientes con ERC que no están en diálisis (ERC-ND) y los pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERET).

50 Se proporciona en la presente memoria un comprimido de citrato férrico para usar en un método para aumentar o mantener la concentración de hemoglobina en un paciente humano con enfermedad renal crónica (ERC) que no está en diálisis con anemia, en donde el método comprende administrar de forma oral uno o más comprimidos al paciente por día, en donde cada comprimido comprende 1 g de citrato férrico.

55 En algunas realizaciones, la administración del uno o más comprimidos de citrato férrico da por resultado un aumento medio en la concentración de hemoglobina de más de 0,4 g/dL en el paciente. En algunas realizaciones, la necesidad de suplementación de hierro intravenoso o la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis se reduce en el paciente.

En algunas realizaciones, se administran de uno a doce comprimidos de citrato férrico al paciente por día.

- 5 En algunas realizaciones, cada comprimido comprende de aproximadamente 80% a aproximadamente 90% en peso de citrato férrico, de aproximadamente 70% a aproximadamente 92% en peso de citrato férrico, de aproximadamente 80% a aproximadamente 92% en peso de citrato férrico, de aproximadamente 85% a aproximadamente 92% en peso de citrato férrico, o de aproximadamente 90% a aproximadamente 92% en peso de citrato férrico. En algunas realizaciones, cada comprimido comprende de aproximadamente 4,5% a aproximadamente 30% en peso de almidón pre-gelatinizado. En algunas realizaciones, cada comprimido comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% en peso de un lubricante. En una realización preferida, el lubricante es estearato de calcio. En algunas realizaciones, el contenido en agua medido por % de PPS es menor que 10% de agua en p/p.
- 10 En algunas realizaciones, al menos el 80% del citrato férrico se disuelve en menos de o igual a 60 minutos como se mide por el método de prueba USP <711>.
- En algunas realizaciones, cada comprimido consiste en
- a) Un núcleo que consiste en 80,0 a 90,0% en p/p de citrato férrico, 8,0 a 15,0% en p/p de almidón pre-gelatinizado, y 1,0 a 3,0% en p/p de estearato de calcio; y
- b) un recubrimiento.
- 15 En algunas realizaciones, la administración del uno o más comprimidos de citrato férrico por día da por resultado un aumento medio en la concentración de hemoglobina de más de 0,5 g/dL o de 0,4 a 1 g/dL.
- En algunas realizaciones, el citrato férrico es un complejo de hierro (III) y ácido cítrico con una relación molar de hierro (III) a ácido cítrico de 1:0,69 a 1:0,87.
- En algunas realizaciones, la anemia es anemia por deficiencia de hierro.
- 20 En un aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción y/o control de fósforo en suero en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona una reducción media en fósforo en suero de 2,00 – 2,50 mg/dl. El citrato férrico puede administrarse en una forma de dosificación de comprimido de 1 gramo, comprendiendo
- 25 cada forma de dosificación 210 mg de hierro férrico. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el paciente se administra con 6 formas de dosificación en comprimido por día. El citrato férrico puede administrarse dentro de 1 hora desde la ingestión de una comida o tentempié por el paciente. En algunos ejemplos, el paciente estaba tratado con hemodiálisis tres veces a la semana o con diálisis peritoneal durante al menos 3 meses antes de la administración del citrato férrico. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila
- 30 de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico puede tener una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.
- 35 En otro aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción de fósforo en suero en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona: una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,90, 1,91, 1,92, 1,93, 1,94, 1,95, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02, 2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09 y 2,10
- 40 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 12 semanas; una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 2,18, 2,19, 2,20, 2,21, 2,22, 2,23, 2,24 y 2,25 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 24 semanas; una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 2,18, 2,19 y 2,20 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 36 semanas; una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,95, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02,
- 45 ,2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09, 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14 y 2,15 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 48 semanas; y una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,95, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02, 2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09, 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 2,18, 2,19, 2,20, 2,21, 2,22, 2,23, 2,24, 2,25, 2,26, 2,27, 2,28, 2,29 y 2,30 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 52 semanas. El citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,00 mg/dl cuando se administra
- 50 durante un periodo de 12 semanas. El citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,20 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 24 semanas. El citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,20 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 36 semanas. El citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,10 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 48 semanas. El citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,10 mg/dl cuando se administra durante
- 55 un periodo de 52 semanas.
- En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de bicarbonato en suero en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal de etapa terminal, a una dosis de hierro férrico que

oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en bicarbonato en suero seleccionado de 0,70, 0,71, 0,72, 0,73, 0,74, 0,75, 0,76, 0,77, 0,78, 0,79 y 0,80 mEq/L cuando se administra durante un periodo de al menos 52 semanas. El citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero de 0,71 mEq/L. El citrato férrico puede administrarse en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo, comprendiendo cada forma de dosificación 210 mg de hierro férrico. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el paciente se administra con 6 formas de dosificación en comprimido por día. El citrato férrico se administra dentro de 1 hora desde la ingestión de una comida o tentempié por el paciente. En algunos ejemplos, el paciente estaba tratado con hemodiálisis tres veces a la semana o con diálisis peritoneal durante al menos 3 meses antes de la administración del citrato férrico. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico puede tener una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de mantenimiento de almacenes de hierro en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal crónica que no está en diálisis o un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 g a aproximadamente 18 g por día. El citrato férrico se administra en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimidos por día. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico tiene una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de mejora de uno o más parámetros de almacenamiento de hierro en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal crónica que no está en diálisis o un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 g a aproximadamente 18 g por día. El al menos un parámetro de almacenamiento de hierro puede seleccionarse de niveles de ferritina en suero, saturación de transferrina (TSAT), concentración de hemoglobina, hematocrito, capacidad total de fijación al hierro, niveles de absorción de hierro, niveles de hierro en suero, niveles de hierro en el hígado, niveles de hierro en el bazo, y combinaciones de los mismos. El citrato férrico se administra en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico puede tener una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

Se describe en la presente memoria que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es hematocrito, y la mejora comprende aumentar el hematocrito del paciente. En algunos ejemplos, el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es la concentración de hemoglobina, y la mejora comprende aumentar la concentración de hemoglobina del paciente. En aún otros ejemplos el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es la capacidad total de fijación al hierro, y la mejora comprende disminuir la capacidad total de fijación al hierro del paciente. En aún otros ejemplos, el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es la saturación de transferrina, y la mejora comprende aumentar la saturación de transferrina del paciente. En aún otros ejemplos, el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es los niveles de hierro en suero, y la mejora comprende aumentar los niveles de hierro en suero del paciente. En aún otros ejemplos, el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es los niveles de hierro en el hígado, y la mejora comprende aumentar los niveles de hierro en el hígado del paciente. En aún otros ejemplos, el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es los niveles de hierro en el bazo, y la mejora comprende aumentar los niveles de hierro en el bazo del paciente. En aún otros ejemplos, el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es los niveles de ferritina en suero, y la mejora comprende aumentar los niveles de ferritina en suero del paciente.

Se describe en la presente memoria que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es los niveles de ferritina en suero, y la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de ferritina en suero en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal en etapa terminal a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento medio en ferritina en suero en el paciente seleccionado de 150 – 310, 151 – 309, 152 – 308, 153 – 307, 154 – 306, 155 – 306, 155-305, 155 – 304, 155 – 303 y 155 – 302 ng/ml cuando se administra durante un periodo de al menos 52 semanas. El citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 150 – 305 ng/ml. El citrato férrico puede administrarse en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo, comprendiendo cada forma de dosificación 210 mg de hierro férrico. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el paciente

se administra con 6 formas de dosificación en comprimido por día. El citrato férrico puede administrarse dentro de 1 hora desde la ingestión de una comida o tentempié por el paciente. En algunos ejemplos, el paciente estaba tratado con hemodiálisis tres veces a la semana o con diálisis peritoneal durante al menos 3 meses antes de la administración del citrato férrico. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico puede tener una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

Se describe en la presente memoria que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es la saturación de transferrina (TSAT), y la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de saturación de transferrina (TSAT) en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT de 5 - 10% cuando se administra durante un periodo de al menos 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) en el paciente de 6 – 9%. El citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) en el paciente de 8%. El citrato férrico puede administrarse en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo, comprendiendo cada forma de dosificación 210 mg de hierro férrico. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el paciente se administra con 6 formas de dosificación en comprimidos por día. El citrato férrico puede administrarse dentro de 1 hora desde la ingestión de una comida o tentempié por el paciente. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico puede tener una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

En una realización, el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es la concentración de hemoglobina, y la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de concentración de hemoglobina en un paciente que lo necesita. En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg - 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina en el paciente de 0,3 – 0,6 g/dl cuando se administra durante un periodo de al menos 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina en el paciente de 0,3 – 0,5 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,4 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo, comprendiendo cada forma de dosificación 210 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunas realizaciones, el paciente se administra con 6 formas de dosificación en comprimido por día. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra dentro de 1 hora desde la ingestión de una comida o tentempié por el paciente. En algunas realizaciones, el citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunas realizaciones, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunas realizaciones, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunas realizaciones, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. En algunas realizaciones, el citrato férrico tiene una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de absorción de hierro en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal crónica que no está en diálisis o un paciente con enfermedad renal de etapa terminal, en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 g a aproximadamente 18 g por día. El citrato férrico se administra en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico tiene una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en los métodos de tratamiento de deficiencia de hierro en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal crónica que no está en diálisis o un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 g a aproximadamente 18 g por día. La deficiencia de hierro es anemia. El tratamiento proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente que está a o por encima de un nivel seleccionado de 12,0 g/dl y 7,4 mmoles/L. Además, el tratamiento proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente que está a o por encima de un nivel seleccionado de 13,0 g/dl y 8,1 mmoles/L. El tratamiento proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente que está a o por encima de un nivel seleccionado de 6,8 mmoles/L, 7,1 mmoles/L, 7,4 mmoles/L y 8,1 mmoles/L. El tratamiento proporciona un nivel de hemoglobina en el

paciente que está a o por encima de un nivel seleccionado de 11,0 g/dl, 11,5 g/dl, 12,0 g/dl y 13,0 g/dl. El tratamiento reduce al menos un síntoma de deficiencia de hierro seleccionado de fatiga, mareo, palidez, pérdida de cabello, irritabilidad, debilidad, pica, uñas frágiles y estriadas, síndrome de Plummer-Vinson, función inmune alterada, pagofagia, síndrome de las piernas inquietas y combinaciones de los mismos. El citrato férrico se administra en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico puede tener una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en los métodos de reducción de uso de hierro (IV) intravenoso en un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal de etapa terminal. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico al paciente a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico reduce la necesidad de administrar al paciente con enfermedad renal en etapa terminal hierro IV mediante una cantidad seleccionada de 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 y 60% cuando se administra durante un periodo de al menos 52 semanas. En algunos ejemplos, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio seleccionada de 51,0, 51,1, 51,2, 51,3, 51,4, 51,5, 51,6, 51,7, 51,9 y 52,0%. Preferiblemente, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 51,6%. El citrato férrico se administra en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo, comprendiendo cada forma de dosificación 210 mg de hierro férrico. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el paciente se administra con 6 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el citrato férrico puede administrarse dentro de 1 hora desde la ingestión de una comida o tentempié por el paciente. En algunos ejemplos, el paciente estaba tratado con hemodiálisis tres veces a la semana o con diálisis peritoneal durante al menos 3 meses antes de la administración del citrato férrico. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico puede tener una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,00 mg/cm²/min.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción del uso de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) en un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal en etapa terminal. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico al paciente a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico reduce la necesidad de administrar al paciente uno o más AEE mediante una cantidad seleccionada de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30% cuando se administra durante un periodo de al menos 52 semanas. En algunos ejemplos, el citrato férrico proporciona una disminución en la entrada de AEE mediana seleccionada de 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,9 y 28,0%. En algunos ejemplos, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 27,1%. El citrato férrico puede administrarse en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo, comprendiendo cada forma de dosificación 210 mg de hierro férrico. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el paciente se administra con 6 formas de dosificación en comprimido por día. El citrato férrico puede administrarse dentro de 1 hora desde la ingestión de una comida o tentempié por el paciente. En algunos ejemplos, el paciente estaba tratado con hemodiálisis tres veces a la semana o con diálisis peritoneal durante al menos 3 meses antes de la administración del citrato férrico. El citrato férrico tiene un área superficial activa BET mayor que aproximadamente 16 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 16 m²/g a aproximadamente 20 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET oscila de aproximadamente 27,99 m²/g a aproximadamente 32,34 m²/g. En algunos ejemplos, el área superficial activa BET se selecciona de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. El citrato férrico puede tener una velocidad de disolución intrínseca de 1,88 – 4,0 mg/cm²/min.

Descripción detallada

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona métodos de uso de un citrato férrico para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina), aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En cada ejemplo, los métodos comprenden administrar citrato férrico a un paciente con ERC, que incluye un paciente con ERC que no está en diálisis (ERC-ND) además del paciente con enfermedad renal en etapa terminal (ERET). En algunos aspectos, la administración de citrato férrico se da durante un largo periodo de tiempo que incluye, por ejemplo, hasta e incluyendo 52 semanas. En algunas realizaciones, la administración de citrato férrico se da durante un periodo de hasta e incluyendo 56 semanas.

En cada uno de estos métodos descritos, el citrato férrico puede administrarse al paciente con ERC durante un periodo de tiempo que es al menos 52 semanas y, en algunas realizaciones, hasta e incluyendo 56 semanas o más. Adicionalmente, en cada uno de estos métodos el citrato férrico puede administrarse al paciente con ERC oralmente, en una forma de dosificación en comprimido, o cápsula, de 1 g, que contiene 210 mg de hierro férrico. Hasta 18 comprimidos, o cápsulas, pueden administrarse durante el curso de un día.

La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas, que pueden ser también un suplemento de hierro, que pueden administrarse a pacientes con ERC. Las composiciones/suplementos de hierro comprenden citrato férrico además de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, como se describe a continuación. Las composiciones/suplementos de hierro se formulan para proporcionar hierro a pacientes con ERC, y la cantidad de hierro proporcionado por las composiciones/suplementos de hierro es suficiente para aumentar la absorción de hierro, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro, tratar la deficiencia de hierro y/o tratar la anemia en pacientes con ERC. Las composiciones/suplementos de hierro pueden proporcionarse en cualquier número de formas, como se describe a continuación. En particular, las composiciones/suplementos de hierro pueden proporcionarse como formas de dosificación en comprimidos orales.

Se hace referencia ahora en detalle a ciertas realizaciones de citrato férrico, formas de dosificación, composiciones, métodos de síntesis y métodos de uso. Las realizaciones descritas no pretenden ser limitantes de las reivindicaciones. Por el contrario, las reivindicaciones pretenden cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes.

Usos terapéuticos del citrato férrico

Como se describe en mayor detalle a continuación, se describe en la presente memoria citrato férrico para usar en los métodos y formas de dosificación que pueden usarse para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC, que incluyen pacientes con ERC que no están en diálisis (ERC-ND) y pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERET).

Por lo tanto, en varios aspectos, el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para reducir y/o controlar el fósforo en suero. En varios aspectos, el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para aumentar el bicarbonato en suero. En varios aspectos, el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro, que incluyen aumentar la ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), y aumentar la concentración de hemoglobina. Se describe que el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para aumentar la absorción de hierro. Se describe que el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para mantener los almacenes de hierro. Se describe que el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para tratar la deficiencia de hierro. En varios aspectos, el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para tratar la anemia. Se describe que el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para reducir la necesidad de hierro IV y/o agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

También se describe el citrato férrico para el uso en métodos de tratamiento de pacientes con ERC. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en métodos de reducción y/o control de fósforo en suero, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en el fósforo en suero. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en métodos de aumento de bicarbonato en suero, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en el bicarbonato en suero. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en métodos de mejora de uno más parámetros de almacenamiento de hierro, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona la mejora en uno o más parámetros de almacenamiento de hierro. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en los métodos de aumento de ferritina en suero, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la ferritina en suero. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en métodos de aumento de saturación de transferrina (TSAT), comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en TSAT. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en métodos de aumento de la concentración de hemoglobina, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la concentración de hemoglobina. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en métodos de aumento de absorción de hierro, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la absorción de hierro. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en métodos de mantenimiento de almacenes de hierro, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico

proporciona el mantenimiento de los almacenes de hierro. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de tratamiento de deficiencia de hierro, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona el tratamiento de la deficiencia de hierro. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de tratamiento de anemia, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona el tratamiento de anemia. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción del uso de hierro (IV) intravenoso en un paciente con ERC, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico reduce la necesidad de administrar al ERC hierro IV. En varios aspectos, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción del uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en el paciente con ERC, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico al paciente con ERC, en donde el citrato férrico reduce la necesidad de administrar al paciente con ERC uno o más AEE cuando se administran. En cada uno de los métodos, el citrato férrico puede administrarse durante un periodo de tiempo de hasta e incluyendo 52 semanas, incluyendo hasta e incluyendo 56 semanas.

15 Pacientes con enfermedad renal crónica

En varios aspectos, el citrato férrico descrito en la presente memoria se administra a cualquier paciente con enfermedad renal crónica (ERC) para tratar cualquiera de las condiciones y trastornos asociados con ERC, tal como se describe en la presente memoria. Todos los individuos con una tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m² durante 3 meses se clasifican como que tienen ERC, independientemente de la presencia o ausencia de daño renal. Aquellos individuos con ERC que necesitan diálisis o trasplante renal se denominan típicamente como pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET). Por lo tanto, un paciente se clasifica tradicionalmente como un paciente con ERET cuando él o ella alcanzan la conclusión de las etapas tempranas, no dependientes de diálisis, de la ERC. Antes de entonces, esos pacientes se denominan como pacientes con ERC no dependientes de diálisis. Sin embargo, los pacientes con una etapa avanzada de ERC, tal como la etapa 5, que no han empezado aún la diálisis o que no están recomendados para trasplante se denominan también típicamente como pacientes con ERC no dependientes de diálisis.

Los pacientes con ERC que no están en diálisis (ERC-ND) son aquellos que han sido diagnosticados con una etapa temprana de enfermedad renal crónica y que aún no han sido dirigidos médicamente para someterse a diálisis. Como se anota anteriormente, la Fundación nacional del riñón de EE.UU. ha definido 5 etapas de enfermedad renal crónica. Típicamente, los pacientes progresan a través de las etapas 1 a 4 antes de que la diálisis sea médicamente necesaria.

Como se usa en la presente memoria, ERC-ND pretende cubrir a todos los pacientes que han sido diagnosticados con enfermedad renal crónica pero que no están sometiéndose a diálisis durante la administración de citrato férrico. Dichos pacientes pueden incluir, por ejemplo, pacientes que nunca se han sometido a diálisis y, en algunas realizaciones, pacientes que se han sometido a diálisis pero que no están sometiéndose a diálisis durante la administración de citrato férrico.

En varios aspectos, los pacientes con ERET son típicamente aquellos que han sido diagnosticados con una etapa tardía de enfermedad renal crónica. En algunos ejemplos la frase "enfermedad renal en etapa terminal" se usa para indicar la quinta etapa de la ERC. Por lo tanto, como se usa en la presente memoria, un paciente con ERET es un paciente que tiene una etapa avanzada de ERC, tal como la etapa 5, y que ha comenzado o la hemodiálisis o la diálisis peritoneal y/o que ha sido recomendado para trasplante renal por un proveedor de servicios médicos.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC presentan una o más de las siguientes características: un nivel de fósforo en suero entre 2,5 mg/dL y 8,0 mg/dL; un nivel de fósforo en suero mayor que o igual a 6,0 mg/dL cuando se quita de un aglutinante de fosfato; está tomando 3 a 18 pastillas/día de acetato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de lantano, sevelamer (carbonato o hidrocloreuro o polvo de sevelamer equivalente), cualquier otro agente que sirva como un aglutinante de fosfato, o una combinación de cualquiera de los anteriores; tienen un nivel de ferritina en suero que es menor que 1000 microgramos/L; tienen un nivel de saturación de transferrina (TSAT) que es menor que el 50% en el filtrado; tienen una esperanza de vida de más de 1 año; o una combinación de cualquiera de los anteriores.

Además, los pacientes con ERC pueden estar tomando agentes aglutinantes de fósforo distintos de citrato férrico, aunque esto no es necesario. Los pacientes con ERC pueden ser mamíferos y, en algunas realizaciones, son humanos. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC son mujeres u hombres de cualquier edad y/o peso. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC son hombres o mujeres no embarazadas, que no están amamantando, que tienen al menos 18 años y han estado en hemodiálisis tres veces a la semana y/o diálisis peritoneal durante al menos 3 meses.

55 Fósforo en suero

El fosfato es crítico para una gran variedad de procesos celulares. Es uno de los componentes principales del esqueleto y un componente integral de los ácidos nucleicos que constituyen el ADN y el ARN. Además, los enlaces fosfato de la adenosina trifosfato (ATP) llevan la energía necesaria para todas las funciones celulares. Las funciones

del fosfato como un tampón en hueso, suero y orina y la adición y/o supresión de grupos fosfato a/desde enzimas y proteínas son mecanismos comunes para la regulación de su actividad. Dada la amplitud de influencia que tiene el fosfato, su homeostasis es comprensiblemente un proceso altamente regulado.

5 Los pacientes con ERC muestran típicamente niveles elevados de fosfato en suero. En pacientes sin ERC, los niveles de fosfato en suero normales estarían entre 0,81 mmoles/L y 1,45 mmoles/L. En un paciente con ERC, sin embargo, los niveles de fosfato en suero típicamente están notablemente aumentados ya que la función renal está perdida y el cuerpo pierde su capacidad de excretar fosfato a través de la orina. Esto significa que los pacientes con ERC experimentan típicamente hiperfosfatemia, que es una perturbación electrolítica en que hay un nivel anormalmente elevado de fosfato en sangre. La hiperfosfatemia se desarrolla en la mayoría de pacientes con ERC y está típicamente asociada con la progresión de hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal. Además, la hiperfosfatemia se ha asociado recientemente con mortalidad cardiovascular aumentada entre pacientes en diálisis. El control adecuado del fósforo en suero es crucial en la gestión clínica de pacientes con ERC para atenuar la progresión del hiperparatiroidismo secundario y para reducir el riesgo de calcificación vascular y mortalidad cardiovascular. Las medidas típicas tomadas para controlar los niveles de fosfato en suero en pacientes con ERC incluyen restricción de fósforo dietético, diálisis y aglutinantes de fosfato orales. Desafortunadamente, la restricción dietética tiene efectos limitados en etapas avanzadas de ERC, tal como ERET. Por lo tanto, los aglutinantes de fosfato orales son necesarios para limitar la absorción dietética de fósforo en los pacientes con ERC.

20 Los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar una mejora en los niveles de fosfato en suero. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan una disminución en los niveles de fosfato en suero. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción de fósforo en suero en un paciente con ERC, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal en etapa terminal o un paciente con enfermedad renal crónica que no está en diálisis, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en el fósforo en suero en el paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos para el tratamiento de hiperfosfatemia en un paciente con ERC, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal en etapa terminal o un paciente con enfermedad renal crónica que no está en diálisis, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en el fósforo en suero en el paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción del fósforo en suero, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con enfermedad renal en etapa terminal a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en el fósforo en suero en el paciente. El citrato férrico se administra durante un periodo de 12 semanas. En algunos ejemplos durante un periodo de 24 semanas, durante un periodo de 36 semanas, durante un periodo de 48 semanas, durante un periodo de 52 semanas, y en algunos ejemplos durante un periodo de hasta e incluyendo 56 semanas. En algunos ejemplos durante un periodo de 53 semanas. En algunos ejemplos durante un periodo de 54 semanas, en algunos ejemplos durante un periodo de 55 semanas. En algunos ejemplos durante un periodo de 56 semanas.

40 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,00 -3,00 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,10 – 2,90 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,20 – 2,80 mg/dl. En ciertas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,30 – 2,70 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,40 – 2,60 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,50 – 2,50 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,60 – 2,40 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,70 – 2,30 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,80 – 2,20 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,90 – 2,10 mg/dl. Los intervalos anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los intervalos anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación o combinación de los mismos.

50 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,00 – 1,25 mg/dl, 1,00 – 1,50 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,00 – 1,75 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 1,00 – 2,00 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 2,00 – 2,25 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 2,00 – 2,50 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 2,00 – 2,75 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 2,00 – 3,00 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,00 – 2,25 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,00 – 2,50 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,00 – 2,75 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,00 – 3,00 mg/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,00 – 2,50 mg/dl. Los intervalos anteriores se describen en este formato

5 durante un periodo de 36 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de uno de 1,95 mg/dl, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02, 2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09, 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14 y 2,15 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 48 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de aproximadamente 2,10 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 48 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de uno de aproximadamente 1,95 mg/dl, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02, 2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09, 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 2,18, 2,19, 2,20, 2,21, 2,22, 2,23, 2,24, 2,25, 2,26, 2,27, 2,28, 2,29 y 2,30 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de aproximadamente 2,10 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de uno de aproximadamente 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34 y 0,35 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 56 semanas, como se mide desde un punto de partida de 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 0,30 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 56 semanas, como se mide desde un punto de partida de 52 semanas.

20 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 20 – 35%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 20 – 35%, 22 – 33% y 25 – 30%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 27 – 28,5%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 27 – 28,4%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero que se selecciona de más de 20, más de 21, más de 22, más de 23, más de 24, más de 25, más de 26, más de 27, más de 28, más de 29, más de 30, más de 31, más de 32, más de 33 y más de 34%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero que se selecciona de menos de 35, menos de 34, menos de 33, menos de 32, menos de 33, menos de 32, menos de 31, menos de 30, menos de 29, menos de 28, menos de 27, menos de 26, menos de 25, menos de 24, menos de 23, menos de 22 y menos de 21%.

30 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,90, 1,91, 1,92, 1,93, 1,94, 1,95, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02, 2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09 y 2,10 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 12 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,00 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 12 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 2,18, 2,19, 2,20, 2,21, 2,22, 2,23, 2,24 y 2,25 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 24 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,20 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 24 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 2,18, 2,19 y 2,20 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 36 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,20 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 36 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,95, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02, 2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09, 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14 y 2,15 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 48 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,10 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 48 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 1,95, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02, 2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09, 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 2,18, 2,19, 2,20, 2,21, 2,22, 2,23, 2,24, 2,25, 2,26, 2,27, 2,28, 2,29 y 2,30 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 2,10 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero seleccionada de 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34 y 0,35 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 56 semanas, como se mide desde un punto de partida de 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero de 0,30 mg/dl cuando se administra durante un periodo de 56 semanas, como se mide desde un punto de partida de 52 semanas.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero como se describe en la Tabla A:

Tabla A:

Fósforo en suero medio (mg/dL)	Placebo (n=91)	Citrato férrico (n=92)
Punto de partida (semana 52)	5,3	5,2
Final del tratamiento ¹ (semana 56)	7,2	4,9

Cambio desde el punto de partida a la semana 56	1,9	-0,3
Diferencia de media de mínimos cuadrados (MC) a partir del placebo ²		-2,3
p-valor ²		p<0,0001

¹ La última observación realizada se usó para datos perdidos.

² La diferencia de tratamiento de media de MC y p-valor se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida como la covariable.

5 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en el fósforo en suero como se describe en la Tabla B:

Tabla B:

N=277	Punto de partida	Semana				
		12	24	36	48	52
Fósforo en suero medio de citrato férrico (mg/dL) ¹	7,4	5,4	5,2	5,2	5,3	5,3
Cambio desde el punto de partida		-2,0	-2,2	-2,2	-2,1	-2,1
% de cambio desde el punto de partida		-27%	-30%	-30%	-28%	-28%
p-valor		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

¹ La última observación realizada se usó para datos perdidos.

10 En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, tales como pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan el mantenimiento de sus niveles de fósforo en suero de manera que sus niveles de fósforo en suero permanecen sustancialmente sin cambios durante la administración del citrato férrico.

Bicarbonato en suero

15 La acidosis metabólica es una condición que se da en pacientes con ERC cuando el cuerpo produce demasiado ácido y/o cuando los riñones no están eliminando suficiente ácido del cuerpo. Si no se controla, la acidosis metabólica lleva a acidemia, donde el pH de la sangre cae a menos de 7,35, debido a la producción aumentada de hidrógeno por el cuerpo y/o la incapacidad del cuerpo para formar bicarbonato (HCO₃⁻) en el riñón. Las consecuencias de la acidosis metabólica en pacientes con ERC pueden ser graves, incluyendo coma y muerte. Por lo tanto es importante que los pacientes con ERC mantengan un nivel normal de bicarbonato en su torrente sanguíneo. Para los pacientes sin ERC, una medida típica de bicarbonato en suero oscila de 22 mEq/L – 28 mEq/L, o de 22 mmoles/L a 28 mmoles/L, respectivamente. En un paciente con ERC, sin embargo, la concentración de bicarbonato en suero puede estar reducida en gran medida ya que los riñones pierden su capacidad para producir bicarbonato.

20 Los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar un aumento en la concentración de bicarbonato en suero. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan un aumento en la concentración de bicarbonato en suero. La presente descripción proporciona citrato férrico para el uso en métodos de aumento de concentración de bicarbonato en suero en un paciente con ERC, tal como un paciente con ERET o paciente con ERC-ND, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la concentración de bicarbonato en suero en el paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de concentración de bicarbonato en suero, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la concentración de bicarbonato en suero en el paciente. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el citrato férrico se administra durante un periodo de 12 semanas, durante un periodo de 36 semanas, durante un periodo de 52 semanas, y en algunos ejemplos durante un periodo de hasta e incluyendo 56 semanas.

35 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero en el paciente de 0,1 – 1,0 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero en el paciente seleccionado de 0,70, 0,71, 0,72, 0,73, 0,74, 0,75, 0,76, 0,77, 0,78, 0,79 y 0,80 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero en el paciente de 0,71 mEq/L.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,70 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,71 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,72 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,73 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,74 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,75 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,76 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,77 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,78 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero mayor que 0,79 mEq/L. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite inferior como se describe a continuación, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,80 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,79 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,78 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,77 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,76 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,75 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,74 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,73 mEq/L. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero menor que 0,72 mEq/L. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite superior descrito anteriormente, o combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de bicarbonato en suero de 0,71 mEq/L cuando se administra durante un periodo de 52 semanas.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, tal como pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan el mantenimiento de su concentración de bicarbonato en suero de manera que su nivel de bicarbonato en suero permanece sustancialmente sin cambios durante la administración del citrato férrico.

35 Parámetros de almacenamiento de hierro

Los pacientes con ERC muestran marcadores bajos o inadecuados del estado de hierro sistémico. Esto significa que los pacientes con ERC pueden no tener suficiente hierro almacenado en sus cuerpos para mantener los niveles apropiados de hierro. La mayoría de personas sin ERC, bien alimentadas, que viven en países industrializados tienen aproximadamente 4 a 5 gramos de hierro almacenado en sus cuerpos. Aproximadamente 2,5 g de este hierro está contenido en la hemoglobina, que lleva el oxígeno a través de la sangre. La mayoría del resto aproximadamente 1,5 a 2,5 gramos de hierro está contenido en complejos de unión al hierro que están presentes en todas las células, pero que están más altamente concentrados en la médula ósea y órganos tales como el hígado y el bazo. Los almacenes de hierro del hígado son la principal reserva fisiológica de hierro en el cuerpo que no tiene ERC. Del contenido total en hierro del cuerpo, aproximadamente 400 mg se utilizan en proteínas que usan el hierro para procesos celulares tales como almacenamiento de oxígeno (mioglobina) o para realizar reacciones redox que producen energía (proteínas citocromo). Además del hierro almacenado, una pequeña cantidad de hierro, típicamente aproximadamente 3 a 4 mg, circula a través del plasma sanguíneo unido a una proteína denominada transferrina. Debido a su toxicidad, el hierro ferroso soluble libre (hierro (II) o Fe^{2+}) se mantiene típicamente a una baja concentración en el cuerpo.

La deficiencia de hierro primero agota el hierro almacenado en el cuerpo. Debido a que la mayoría del hierro utilizado por el cuerpo se necesita para la hemoglobina, la anemia por deficiencia de hierro es la manifestación clínica principal de deficiencia de hierro. El transporte de oxígeno a los tejidos es tan importante para la vida humana que la anemia grave daña o mata a gente con ERC, inclusive de pacientes con ERC-ND y pacientes con ERET, privando a sus órganos de oxígeno. Los pacientes con ERC deficientes en hierro padecerán, y en algunos casos pueden morir, daño orgánico provocado por agotamiento de oxígeno bien antes de que las células se queden sin el hierro que necesitan para los procesos intracelulares.

Hay varios marcadores del estado de hierro sistémico que pueden medirse para determinar si un paciente con ERC tiene suficientes almacenes de hierro para mantener la salud adecuada. Estos marcadores pueden ser de almacenes de hierro circulantes, hierro almacenado en complejos de unión al hierro, o ambos, y se denominan también típicamente como parámetros de almacenamiento de hierro. Los parámetros de almacenamiento de hierro pueden incluir, por ejemplo, hematocrito, concentración de hemoglobina (Hb), capacidad total de fijación al hierro (CTFH),

saturación de transferrina (TSAT), niveles de hierro en suero, niveles de hierro en el hígado, niveles de hierro en el bazo y niveles de ferritina en suero. De estos, el hematocrito, la concentración de hemoglobina (Hb), la capacidad total de fijación al hierro (CTFH), la saturación de transferrina (TSAT) y los niveles de hierro en suero se conocen normalmente como almacenes de hierro circulantes. Los niveles de hierro en el hígado, niveles de hierro en el bazo, y niveles de ferritina en suero se denominan normalmente como hierro almacenado o hierro almacenado en complejos de unión al hierro.

La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de mejora de uno o más parámetros de almacenamiento de hierro en un paciente que lo necesita. Los métodos comprenden administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con enfermedad renal crónica que no está en diálisis o un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 g a aproximadamente 18 g por día. El al menos un parámetro de almacenamiento de hierro puede seleccionarse de niveles de ferritina en suero, saturación de transferrina (TSAT), concentración de hemoglobina, hematocrito, capacidad total de fijación al hierro, niveles de absorción de hierro, niveles de hierro en suero, niveles de hierro en el hígado, niveles de hierro en el bazo, y combinaciones de los mismos. El citrato férrico se administra en una forma de dosificación en comprimido de 1 gramo. El paciente se administra con hasta 18 formas de dosificación en comprimido por día. En algunos ejemplos, el citrato férrico se administra durante un periodo de 12 semanas, durante un periodo de 36 semanas, durante un periodo de 52 semanas, y en algunos ejemplos durante un periodo de hasta e incluyendo 56 semanas.

Se describe que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es hematocrito, y la mejora comprende aumentar el hematocrito del paciente. En algunas realizaciones, el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es la concentración de hemoglobina, y la mejora comprende aumentar la concentración de hemoglobina del paciente. Se describe además que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es la capacidad total de fijación al hierro, y la mejora comprende disminuir la capacidad total de fijación al hierro del paciente. Se describe además que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es la saturación de transferrina, y la mejora comprende aumentar la saturación de transferrina del paciente. Se describe además que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es niveles de hierro en suero, y la mejora comprende aumentar los niveles de hierro en suero del paciente. Se describe también que al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es niveles de hierro en el hígado, y la mejora comprende aumentar los niveles de hierro en el hígado del paciente. Se describe también que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es niveles de hierro en el bazo, y la mejora comprende aumentar los niveles de hierro en el bazo del paciente. Se describe también que el al menos un parámetro de almacenamiento de hierro es niveles de ferritina en suero, y la mejora comprende aumentar los niveles de ferritina en suero del paciente.

Ferritina en suero

Los almacenes hepáticos de ferritina son la fuente principal de hierro almacenado en el cuerpo. La ferritina es una proteína intracelular que almacena hierro y lo libera de un modo controlado. Médicamente, la cantidad de ferritina presente en una muestra de sangre y/o en una muestra de tejido hepático refleja la cantidad de hierro que está almacenado en el hígado (aunque la ferritina está extendida y puede encontrarse en muchos otros tejidos en el cuerpo además del hígado). La ferritina sirve para almacenar hierro en el hígado en una forma no tóxica y para transportarlo a áreas donde se necesite. En pacientes sin ERC, un nivel en suero sanguíneo de ferritina normal, a menudo denominado como el intervalo de referencia, está normalmente entre 30-300 ng/ml para hombres, y 15-200 ng/ml para mujeres. En un paciente con ERC, sin embargo, los niveles de ferritina en suero típicamente están reducidos notablemente ya que la cantidad de hierro disponible para unirse mediante ferritina y almacenarse en el hígado está disminuida, que ocurre ya que pierde su capacidad para absorber y almacenar hierro.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan un aumento en los niveles de ferritina en suero. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de ferritina en suero en un paciente que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con ERET o paciente con ERC-ND, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la ferritina en suero. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de ferritina en suero, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la ferritina en suero en el paciente. En algunos ejemplos, el citrato férrico se administra durante un periodo de 12 semanas, durante un periodo de 24 semanas, durante un periodo de 36 semanas, durante un periodo de 48 semanas, y en algunos ejemplos durante un periodo de 52 semanas.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 100 – 400 ng/ml. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 110 – 390 ng/ml. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 120 – 380 ng/ml. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 130 – 370 ng/ml. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de aproximadamente 140 – 360 ng/ml. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 150 – 350 ng/ml. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 160 – 340 ng/ml. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 170 – 330 ng/ml. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de

en la ferritina en suero que es mayor que 80%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es mayor que 90%. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite inferior como se describe a continuación, o una combinación de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 100%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 90%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 80%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 70%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 60%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 50%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 40%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 30%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 20%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero que es menor que 10%. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite superior descrito anteriormente o combinación de los mismos.

20 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero seleccionado de 49,0, 49,1, 49,2, 49,3, 49,4, 49,5, 49,6, 49,7, 49,8, 49,9 y 50,0% cuando se administra durante un periodo de 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero de 49,2% cuando se administra durante un periodo de 52 semanas.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la ferritina en suero mostrado en la Tabla C:

Tabla C:

Ferritina media (ng/mL) ¹	Controles activos (n=134)	Citrato férrico (n=249)
Punto de partida (día 0)	616	595
Semana 12	657	751
Semana 24	658	847
Semana 36	636	863
Semana 48	627	882
Semana 52	625	897
Cambio desde el punto de partida a la semana 52	9	302
% de cambio desde el punto de partida	1,5%	50,8%
Diferencia media de MC desde el grupo de control activo en la semana 52 ²		286
p-valor ²		p<0,0001

25 ¹ La última observación llevada adelante se usó para datos perdidos

² La diferencia de tratamiento de Media de MC y el p-valor se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida como la covariable.

30 En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, tales como pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan el mantenimiento de sus niveles de ferritina en suero de manera que sus niveles de ferritina en suero permanecen sustancialmente sin cambios durante la administración del citrato férrico.

Saturación de transferrina (TSAT)

35 Además del hierro almacenado, una pequeña cantidad de hierro, típicamente aproximadamente 3 a 4 mg, circula a través de plasma sanguíneo unido a una proteína llamada transferrina. Por lo tanto, los niveles de hierro en suero pueden representarse por la cantidad de hierro circulante en la sangre que está unido a la proteína transferrina. La transferrina es una glicoproteína producida por el hígado que puede unirse a uno o dos iones de hierro férrico (hierro (III) o Fe³⁺). Es el vehículo más prevalente y dinámico de hierro en la sangre, y por lo tanto es un componente esencial

de la capacidad del cuerpo para transportar el hierro almacenado para usar en todo el cuerpo. La saturación de transferrina (o TSAT) se mide como un porcentaje y se calcula como la relación de hierro en suero y capacidad total de fijación al hierro, multiplicado por 100. Este valor dice a un médico cuanto hierro en suero está unido realmente a la cantidad total de transferrina que está disponible para unirse al hierro. Por ejemplo, un valor de TSAT de 35% significa que el 35% de los sitios de unión al hierro disponibles de la transferrina en una muestra de sangre están ocupados por hierro. En un paciente sin ERC, los valores TSAT típicos son aproximadamente 15-50% para hombres y 12-45% para mujeres. En un paciente con ERC, sin embargo, los valores de TSAT típicamente están reducidos notablemente ya que la cantidad de hierro disponible para unirse por transferrina está disminuida, que ocurre ya que el cuerpo pierde su capacidad para absorber y almacenar hierro.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan un aumento en los valores de TSAT. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de saturación de transferrina (TSAT) en un paciente que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con ERET o un paciente con ERC-ND, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en TSAT en el paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de saturación de transferrina (TSAT), comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con enfermedad renal en etapa terminal a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en TSAT en el paciente. En algunos ejemplos, el citrato férrico se administra durante un periodo de 12 semanas, durante un periodo de 24 semanas, durante un periodo de 36 semanas, durante un periodo de 48 semanas, y en algunos ejemplos durante un periodo de 52 semanas.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) de 1 – 20%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) de 1 – 15%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) de 1 – 12%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) de 5 – 12%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) de 5 – 10%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) de 6 – 9%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) de 8%.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mayor que 1%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mayor que 2%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mayor que 3%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mayor que 4%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mayor que 5%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mayor que 6%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mayor que 7%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mayor que 8%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 9%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 10%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio de TSAT mayor que 11%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 12%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 13%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 14%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 15%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 16%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 17%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 18%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT mayor que 19%. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los intervalos anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite inferior como se describe a continuación, o combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) menor que 20%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 19%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 18%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 17%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 16%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 15%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 14%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 13%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 12%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 11%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 10%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 9%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 8%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 7%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 6%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio

5 en TSAT menor que 5%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 4%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 3%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en TSAT menor que 2%. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los intervalos anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite superior descrito anteriormente, o combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) seleccionado de 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17% y 18% cuando se administra durante un periodo de 52 semanas. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) de 8% cuando se administra durante un periodo de 52 semanas.

10 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la saturación de transferrina (TSAT) mostrado en la Tabla D:

Tabla D:

TSAT media (%) ¹	Controles activos (n=131)	Citrato férrico (n=244)
Punto de partida (día 0)	31	31
Semana 12	31	40
Semana 24	32	40
Semana 36	30	40
Semana 48	29	41
Semana 52	30	39
Cambio desde el punto de partida a la semana 52	-1	8
% de cambio desde el punto de partida	-3,2%	25,8%
Diferencia media de MC desde el grupo de control activo en la semana 52 ²		10
p-valor ²		p<0,0001

¹ La última observación llevada adelante se usó para datos perdidos

15 ² La diferencia de tratamiento de Media de MC y el p-valor se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida como la covariable.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, tal como los pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan el mantenimiento de sus valores de TSAT de manera que su valor de saturación de transferrina (TSAT) permanece sustancialmente sin cambios durante la administración del citrato férrico.

Hematocrito

20 El hematocrito, también denominado como volumen celular empaquetado o fracción de volumen de eritrocitos, es el porcentaje del volumen de glóbulos rojos en la sangre. Para pacientes sin ERC, el hematocrito es típicamente aproximadamente el 45% del volumen sanguíneo para hombres y aproximadamente el 40% del volumen sanguíneo para mujeres. En pacientes con ERC, sin embargo, el hematocrito está a menudo disminuido significativamente debido a la pobre absorción de hierro y/o pobre capacidad de almacenamiento de hierro.

25 El citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a pacientes con ERC para aumentar el hematocrito. El tiempo exacto de administración variará necesariamente de paciente a paciente, dependiendo de, por ejemplo, la severidad de ERC experimentada por el paciente con ERC, el nivel de absorción de hierro que el paciente está o no experimentando, y el juicio del profesional del cuidado de la salud que lo trata. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de hematocrito en un paciente que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con ERET
30 o un paciente con ERC-ND, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en el hematocrito del paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de hematocrito en un paciente con ERC, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico al paciente a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en el hematocrito del paciente. El
35 citrato férrico se administra durante un periodo de 52 semanas. El aumento es del 1% al 30%. El aumento es del 1% al 20%. El aumento es del 1% al 15%, el aumento es del 1% al 12%, el aumento es del 1% al 10%, el aumento es del

1% al 9%, en algunas realizaciones el aumento es del 1% al 8%, el aumento es del 1% al 7%, el aumento es del 1% al 6%, el aumento es del 1% al 5%, el aumento es del 1% al 4%, el aumento es del 1% al 3%, y el aumento es del 1% al 2%.

5 En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, tal como pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan mantenimiento de su nivel de hematocrito de manera que su volumen total de glóbulos rojos en la sangre permanece sustancialmente sin cambios durante la administración del citrato férrico.

Concentración de hemoglobina

10 La concentración de hemoglobina, también denominada como la concentración de hemoglobina corpuscular media o CHCM, es una medida de la concentración de la proteína hemoglobina en un volumen dado de glóbulos rojos empaquetados. Se calcula típicamente dividiendo la cantidad total de la proteína hemoglobina por el hematocrito. La concentración de hemoglobina puede medirse también como una fracción de masa o peso y presentarse como un porcentaje (%). Numéricamente, sin embargo, la masa o medida molar de la concentración de hemoglobina y la fracción de masa o peso (%) son idénticas, asumiendo una densidad de glóbulos rojos de 1 g/ml y la insignificante pérdida de hemoglobina en el plasma sanguíneo. Para pacientes sin ERC, una masa o medida molar típica de la
15 concentración de hemoglobina oscila de 32 g/dl – 36 g/dl, o de 4,9 mmoles/L a 5,5 mmoles/L, respectivamente. En un paciente con ERC, sin embargo, la concentración de hemoglobina puede estar reducida en gran medida ya que el cuerpo pierde su capacidad para absorber y almacenar hierro.

20 En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan un aumento en la concentración de hemoglobina. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de la concentración de hemoglobina en un paciente que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con ERET o un paciente con ERC-ND, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la concentración de la hemoglobina en el paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de la concentración de hemoglobina, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC a una dosis de
25 hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la concentración de hemoglobina en el paciente. En algunos ejemplos, el citrato férrico se administra durante un periodo de 12 semanas, durante un periodo de 24 semanas, durante un periodo de 36 semanas, durante un periodo de 48 semanas, y en algunos ejemplos durante un periodo de 52 semanas.

30 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,1 – 5,0 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,1 – 4,0 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,1 – 3,0 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,1 – 2,0 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,1 – 1,0 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico
35 proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,2 – 0,9 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,3 – 0,8 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,3 – 0,7 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,3 – 0,6 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,3 – 0,5 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de 0,4 g/dl.

45 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,1 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,2 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,3 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,4 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,5 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,6 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,7 g/dl. En algunas
50 realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,8 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mayor que 0,9 g/dl. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite inferior como se describe a continuación, o combinación de los mismos.

55 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina de menos que 1,0 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina menor que 0,9 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina menor que 0,8 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina menor que 0,7 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina menor que 0,6 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico
60

proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina menor que 0,5 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina menor que 0,4 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina menor que 0,3 g/dl. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina menor que 0,2 g/dl. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite superior descrito anteriormente, o combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona un aumento medio en la concentración de hemoglobina mostrado en la Tabla E:

Tabla E:

Hemoglobina media (g/dL) ¹	Controles activos (n=130)	Citrato férrico (n=244)
Punto de partida (día 0)	11,7	11,6
Semana 52	11,1	11,4
Cambio desde el punto de partida a la semana 52	-0,6	-0,2
Diferencia media de MC desde el grupo de control activo en la semana 52 ²		0,4
p-valor ²		p<0,0105

¹ La última observación llevada adelante se usó para datos perdidos

² La diferencia de tratamiento de Media de MC y el p-valor se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida como la covariable.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, tales como pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan el mantenimiento de su concentración de hemoglobina de manera que su nivel de hemoglobina permanece sustancialmente sin cambios durante la administración del citrato férrico.

Capacidad total de fijación al hierro (CTFH)

La capacidad total de fijación al hierro (CTFH) es una medida de la capacidad de la sangre para unirse al hierro con la proteína transferrina. CTFH se mide típicamente sacando una muestra de sangre y midiendo la cantidad máxima de hierro que la muestra puede llevar. Por consiguiente, CTFH mide indirectamente la transferrina, que es una proteína que transporta hierro en la sangre. Para pacientes sin ERC, una masa o medida molar típica de CTFH está en el intervalo de 250-370 µg/dL o 45-66 µmoles/L, respectivamente. En paciente con ERC, sin embargo, la CTFH está aumentada típicamente por encima de estos niveles, ya que el cuerpo debe producir más transferrina en un intento por distribuir el hierro a las células precursoras de eritrocitos para producir hemoglobina.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan una reducción en la CTFH. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción de CTFH en el paciente que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, p.ej., un paciente con ERET o un paciente con ERC-ND, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en la CTFH del paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción de CTFH en un paciente con ERC, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico al paciente a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en la CTFH del paciente. El citrato férrico se administra durante un periodo de 52 semanas. En algunos ejemplos, la reducción es de 0,1% a 30%, la reducción es de 0,1% a 28%, la reducción es de 0,1% a 26%, la reducción es de 0,1% a 25%, la reducción es de 0,1% a 24%, la reducción es de 0,1% a 23%, la reducción es de 0,1% a 22%, la reducción es de 0,1% a 21%, la reducción es de 0,1% a 20%, la reducción es de 0,1% a 15%, la reducción es de 0,1% a 10%, y en algunos ejemplos la reducción es de 0,1% a 5%.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, tal como los pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan el mantenimiento de su CTFH de manera que su nivel de CTFH permanece sustancialmente sin cambios durante la administración del citrato férrico.

Absorción de hierro

Los pacientes con ERC pueden padecer baja o inadecuada absorción de hierro que puede llevar a otros problemas de salud tales como agotamiento de hierro y anemia. Para los humanos, la mayoría de hierro absorbido de la comida o suplementos se absorbe en el intestino delgado, particularmente en el duodeno, mediante células enterocitos especializadas presentes en el revestimiento del duodeno. Estas células tienen moléculas transportadoras

especializadas que las permiten mover hierro desde el lumen intestinal al interior del cuerpo. Para absorberse, el hierro dietético debe estar presente como parte de una proteína, tal como hemo, o debe estar en forma ferrosa (hierro (II) o Fe^{2+}). Los enterocitos expresan una enzima reductasa férrica, Dcytb, que reduce el hierro férrico (hierro (III) o Fe^{3+}) a hierro ferroso. Una proteína transportadora de metal divalente transporta entonces el hierro a través de la membrana celular del enterocito y al interior de la célula.

En una persona sin ERC, el cuerpo regula los niveles de hierro cambiando el nivel de expresión de las proteínas relacionadas con una o más de estas etapas. Por ejemplo, en respuesta a la anemia por deficiencia de hierro, las células pueden producir más de la enzima Dcytb y más de la proteína transportadora de metal para aumentar la cantidad de hierro absorbido desde el lumen intestinal. En pacientes con ERC, la capacidad del cuerpo para regular una o más de estas etapas está alterada, lo que a su vez lleva a la absorción reducida o inadecuada de hierro.

Los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar absorción aumentada de hierro. En algunas realizaciones, el hierro que se absorbe se proporciona por el citrato férrico que se administra a los pacientes con ERC; es el hierro férrico que se absorbe al cuerpo desde el lumen intestinal. Debido a que el citrato férrico se administra oralmente, la absorción aumentada de hierro se da a través del intestino. Aunque sin desear estar atado a cualquier teoría, se cree que la absorción de hierro aumentada puede ser atribuible a la presencia de citrato en el citrato férrico administrado al paciente con ERC. Algunos estudios han mostrado que la administración de hierro en combinación con citrato (la base conjugada del ácido cítrico) sirve para aumentar significativamente (p.ej., en varias veces) la cantidad de hierro absorbido a partir de fuentes dietéticas (véase, p.ej., Ballot, et al., Br. J. Nutr. (1987) 57, 331-343; Gillooly, et al., Br. J. Nutr. (1983) 49, 331-342; Zhang, et al., Eur. J. Nutr. (2007) 46, 95-102; y Salovaara, et al., J. Agric. Food. Chem. (2002) 50, 6233-6238).

El citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse a los pacientes con ERC para aumentar la absorción de hierro. El tiempo exacto de administración variará necesariamente de paciente a paciente, dependiendo de, por ejemplo, la etapa de ERC experimentada por el paciente con ERC, el nivel de absorción de hierro que el paciente está o no experimentando, y el juicio del profesional del cuidado de la salud que lo trata. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de aumento de absorción de hierro en un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico al paciente, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la cantidad de hierro absorbido por el paciente. La presente descripción proporciona métodos para aumentar la absorción de hierro en un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico al paciente a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona un aumento en la cantidad de hierro absorbido por el paciente. El citrato férrico se administra durante un periodo de 52 semanas.

Deficiencia de hierro y anemia

Como se indica anteriormente, la mayoría de gente sin ERC, bien alimentadas, que viven en países industrializados tienen aproximadamente 4 a 5 gramos de hierro almacenados en sus cuerpos de alguna manera (p.ej., como hierro circulante o hierro almacenado o ambos). Una disminución en esta cantidad representa una deficiencia de hierro, que se ve normalmente en pacientes con ERC. Los síntomas de deficiencia de hierro pueden darse en pacientes con ERC antes de que la condición haya progresado a anemia por deficiencia de hierro. Los síntomas de deficiencia de hierro pueden incluir, por ejemplo, fatiga, mareos, palidez, pérdida de cabello, irritabilidad, debilidad, pica, uñas frágiles o estriadas, síndrome de Plummer-Vinson (atrofia dolorosa de la membrana mucosa que cubre la lengua, faringe y esófago), función inmune alterada, pagofagia y síndrome de piernas inquietas, entre otros.

Los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar una mejora en la deficiencia de hierro. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan una disminución en la deficiencia de hierro. Esta disminución puede darse ya que la cantidad total de hierro en el cuerpo del paciente con ERC se aumenta a través de la administración del citrato férrico descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan una disminución en uno o más síntomas de deficiencia de hierro, en donde los síntomas se seleccionan de fatiga, mareos, palidez, pérdida de cabello, irritabilidad, debilidad, pica, uñas frágiles o estriadas, síndrome de Plummer-Vinson (atrofia dolorosa de la membrana mucosa que cubre la lengua, faringe y esófago), función inmune alterada, pagofagia, síndrome de piernas inquietas y combinaciones de los anteriores. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan la eliminación de uno o más síntomas de la deficiencia de hierro, en donde los síntomas se seleccionan de fatiga, mareos, palidez, pérdida de cabello, irritabilidad, debilidad, pica, uñas frágiles o estriadas, síndrome de Plummer-Vinson (atrofia dolorosa de la membrana mucosa que cubre la lengua, faringe y esófago), función inmune alterada, pagofagia, síndrome de las piernas inquietas y combinaciones de los anteriores.

En algunas realizaciones, la deficiencia de hierro es anemia. En algunas realizaciones, la deficiencia de hierro es anemia por deficiencia de hierro. La anemia por deficiencia de hierro se caracteriza por bajos niveles de glóbulos rojos circulantes y, en los pacientes con ERC, puede estar provocada por ingesta dietética, absorción y/o almacenaje de hierro insuficiente. Los glóbulos rojos, que contienen hierro unido en las proteínas de hemoglobina, y no se forman típicamente cuando la cantidad de hierro en el cuerpo es deficiente.

La anemia por deficiencia de hierro se caracteriza típicamente por palidez (color pálido que resulta de oxihemoglobina reducida en la piel y membranas mucosas), fatiga, aturdimiento y debilidad. Sin embargo, las señales de anemia por deficiencia de hierro pueden variar entre pacientes con ERC. Debido a que la deficiencia de hierro en pacientes con ERC tiende a desarrollarse lentamente, la adaptación a la enfermedad puede darse y puede continuar sin reconocerse durante algún tiempo. En algunos ejemplos, los pacientes con ERC pueden desarrollar disnea (respiración problemática), pica (antojos de comida obsesivos anormales), la ansiedad a menudo da por resultado compulsiones y obsesiones tipo TOC, irritabilidad o tristeza, angina, estreñimiento, somnolencia, acufenos, úlceras en la boca, palpitaciones, pérdida de cabello, desmayo o sensación de desmayo, depresión, disnea con el esfuerzo, espasmos musculares, piel amarillenta, sensaciones de hormigueo (entumecimiento) o quemazón, ciclo(s) menstrual(es) perdido(s), periodo(s) menstrual(es) fuertes, desarrollo social lento, glositis (inflamación o infección de la lengua), queilitis angular (lesiones inflamatorias en los bordes de la boca), coiloniquia (uñas con forma de cuchara) o uñas que están débiles o quebradizas, poco apetito, prurito (picazón generalizado), síndrome de Plummer-Vinson (atrofia dolorosa de la membrana mucosa que cubre la lengua, faringe y esófago), y síndrome de piernas inquietas, entre otros.

La anemia se diagnostica típicamente en base a un conteo sanguíneo completo medido a partir de una muestra de sangre de un paciente. Típicamente, se utilizan contadores automáticos que informan del número total de glóbulos rojos en una muestra, el nivel de hemoglobina y el tamaño de los glóbulos rojos mediante citometría de flujo. Sin embargo, una muestra de sangre teñida en un portaobjetos de microscopio puede examinarse usando un microscopio para contar el número total de glóbulos rojos en una muestra y diagnosticar anemia. En muchos países, cuatro parámetros (conteo de glóbulos rojos, concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio y anchura de la distribución de los glóbulos rojos) se miden para determinar la presencia de anemia. La Organización mundial de la salud ha señalado ciertos valores umbral para los niveles de hemoglobina (Hb), de manera que cuando los niveles de hemoglobina de un paciente con ERC caen por debajo de estos valores, puede hacerse un diagnóstico de anemia. Estos valores son: para niños de 0,5 – 5,0 años de edad, Hb = 11,0 g/dL o 6,8 mmoles/L; para niños de 5-12 años de edad, Hb = 11,5 g/dL o 7,1 mmoles/L; para adolescentes de 12-15 años de edad, Hb = 12,0 g/dL o 7,4 mmoles/L; para mujeres no embarazadas de 15 años de edad o mayores, Hb = 12,0 g/dL o 7,4 mmoles/L; para mujeres embarazadas, Hb = 11,0 g/dL o 6,8 mmoles/L; y para hombres mayores de 15 años de edad, Hb = 13,0 g/dL o 8,1 mmoles/L.

Los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar una mejora en la anemia. Los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar una mejora en la anemia por deficiencia de hierro. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan una disminución en uno o más síntomas de anemia o anemia por deficiencia de hierro. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan la eliminación de uno o más síntomas de anemia o anemia por deficiencia de hierro. En algunas realizaciones, el uno o más síntomas de anemia o anemia por deficiencia de hierro se seleccionan de palidez, fatiga, aturdimiento, debilidad, disnea, pica, ansiedad, irritabilidad o tristeza, angina, estreñimiento, somnolencia, acufenos, úlceras en la boca, palpitaciones, pérdida de cabello, desmayo o sensación de desmayo, depresión, disnea por el esfuerzo, espasmos musculares, piel amarillenta, sensaciones de hormigueo (entumecimiento) o quemazón, ciclo(s) menstrual(es) perdido(s), periodo(s) menstrual(es) fuerte(s), lento desarrollo social, glositis, queilitis angular, coiloniquia, poco apetito, prurito, síndrome de Plummer-Vinson, síndrome de piernas inquietas y combinaciones de lo anterior.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar una mejora en la anemia y/o anemia por deficiencia de hierro debido a que los niveles de hemoglobina se elevan y/o se mantienen por encima de un nivel umbral. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar la anemia en un paciente con ERC, comprendiendo el método administrar oralmente citrato férrico al paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente con ERC que está a o por encima de un nivel que oscila de 11,0 g/dL – 13,0 g/dL, incluyendo un nivel seleccionado de 11,0 g/dL, 11,5 g/dL, 12,0 g/dL y 13,0 g/dL. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar anemia en un paciente con ERC, comprendiendo el método administrar oralmente citrato férrico al paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente con ERC que está a o por encima de un nivel seleccionado de 6,8 mmoles/L, 7,1 mmoles/L, 7,4 mmoles/L y 8,1 mmoles/L. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar anemia en un paciente con ERC hombre, comprendiendo el método administrar oralmente citrato férrico al paciente con ERC hombre, en donde el citrato férrico proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente con ERC hombre que está a o por encima de un nivel seleccionado de 13,0 g/dL y 8,1 mmoles/L. En algunas realizaciones, se describe un método para tratar la anemia en un paciente con ERC mujer, comprendiendo el método administrar oralmente citrato férrico a la paciente con ERC mujer, en donde el citrato férrico proporciona un nivel de hemoglobina en la paciente con ERC mujer que está a o por encima de un nivel seleccionado de 12,0 g/dL y 7,4 mmoles/L.

En algunas realizaciones, se describe el citrato férrico para usar en un método de tratamiento de anemia en un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente con ERC que está a o por encima de un nivel que oscila de 11,0 g/dL – 13,0 g/dL, incluyendo un nivel seleccionado de 11,0 g/dL, 11,5 g/dL, 12,0 g/dL y 13,0 g/dL. En algunas realizaciones, se describe citrato férrico para usar en un método de tratamiento de anemia en un paciente con ERC, en donde el citrato férrico proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente con ERC que está a o por encima de un nivel seleccionado de 6,8 mmoles/L, 7,1 mmoles/L, 7,4 mmoles/L y 8,1 mmoles/L. En algunas realizaciones, se describe citrato férrico para usar en un método de tratamiento de anemia en un paciente con

ERC hombre, en donde el citrato férrico proporciona un nivel de hemoglobina en el paciente con ERC hombre que está a o por encima de un nivel seleccionado de 13,0 g/dL y 8,1 mmoles/L. En algunas realizaciones, se describe citrato férrico para usar en un método de tratamiento de anemia en una paciente con ERC mujer, en donde el citrato férrico proporciona un nivel de hemoglobina en la paciente con ERC mujer que está a o por encima de un nivel seleccionado de 12,0 g/dL y 7,4 mmoles/L.

Hierro intravenoso

Los pacientes con ERC pueden estar en riesgo de, o pueden padecer, deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro, también se denomina como sideropenia o hipoferremia, es un tipo normal de deficiencia nutricional, y puede darse en un paciente con ERC ya que el cuerpo pierde su capacidad de absorber hierro desde el lumen intestinal y/o almacenar hierro para el uso a largo plazo. Cuando una pérdida o disminución en el hierro en el cuerpo no está compensada mediante, por ejemplo, una entrada suficiente de hierro a partir de la dieta, puede desarrollarse deficiencia de hierro con el tiempo. Cuando un estado de deficiencia de hierro se deja sin corregir, puede llevar a anemia por deficiencia de hierro. Por lo tanto, una consecuencia directa de deficiencia de hierro a largo plazo, no tratada, puede ser anemia por deficiencia de hierro y, en algunos ejemplos, anemia.

En los pacientes con ERC, hay típicamente tres medios por los que puede tratarse la anemia por deficiencia de hierro. El primer enfoque es comiendo alimentos que son altos en hierro. Si esto es insuficiente, entonces un médico puede prescribir suplementos de hierro orales. Sin embargo, muchos suplementos de hierro orales provocan numerosos efectos secundarios adversos en los pacientes con ERC, que lleva al no cumplimiento del paciente. En esos ejemplos donde un paciente con ERC no puede tomar suplementos de hierro orales, él o ella pueden tener que tener suplementación de hierro intravenosa.

La suplementación con hierro (IV) intravenosa es un método de distribución de hierro por inyección con una aguja, o bien a través de un músculo o en una vena. Los pacientes con ERC que están recibiendo hierro IV normalmente lo hacen así porque no pueden tomar hierro oral. En particular, los pacientes con ERET están en diálisis y a menudo pierden sangre durante la diálisis. Estos pacientes están también normalmente tomando un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE – véase a continuación) y pueden necesitar hierro extra debido a esto también. El hierro intravenoso se distribuye en la vena del paciente con ERC a través de una aguja que está unida a una bolsa IV que contiene una disolución de hierro. El procedimiento tiene lugar en una consulta médica o una clínica y puede ocupar varias horas, dependiendo de que tratamiento haya prescrito el médico. El paciente con ERC normalmente recibe inyecciones de hierro durante el curso de varias visitas hasta que sus niveles de hierro son correctos. En algunos ejemplos, un paciente con ERC puede necesitar suplementación de hierro IV permanente.

Los efectos secundarios de la suplementación de hierro IV incluyen: dolores gastrointestinales, que incluyen náuseas y calambres; problemas de respiración; problemas de piel, que incluyen sarpullidos; dolor de pecho; baja presión sanguínea; y anafilaxis, entre otros.

Los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar una disminución en la necesidad de suplementación con hierro IV. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan una disminución en la suplementación con hierro IV acumulativa. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción del uso de hierro intravenoso (IV) en un paciente que lo necesita, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico a un paciente con ERC, particularmente un paciente con ERET, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en el uso del hierro IV en el paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción del uso de hierro (IV) intravenoso en un paciente de enfermedad renal de etapa terminal, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico al paciente a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en el uso de hierro IV en el paciente. El citrato férrico se administra durante un periodo de 52 semanas.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 1 – 100%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 10 – 90%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 20 – 80%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 30 – 70%. Los intervalos anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los intervalos anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación o combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 40 – 60%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 y 60%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio seleccionada de 51,0, 51,1, 51,2, 51,3, 51,4, 51,5, 51,6, 51,7, 51,9 y 52,0%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 51,6%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio de 51,6% cuando se administra durante un periodo de 52 semanas.

5 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 10%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 20%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 30%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 40%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 50%.

10 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que se selecciona de menos que 100%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 90%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 80%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 70%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 60%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 50%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 40%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 30%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 20%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 10%. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores pueden combinarse con cualquier método, formulación, límite superior como se describe anteriormente, o combinación de los mismos.

25 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 60%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 70%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que %. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 90%. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite inferior como se describe a continuación, o combinación de los mismos.

30 En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, tales como pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan el mantenimiento de la cantidad de suplementación de hierro IV necesaria de manera que la cantidad total de suplementación de hierro IV recibida por el paciente con ERC permanece sustancialmente sin cambio durante la administración del citrato férrico.

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

35 Además de los medios de control de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes con ERC descritos anteriormente, el paciente con ERC, particularmente un paciente con ERET, puede tomar también uno o más agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en un esfuerzo por controlar la anemia. Los AEE trabajan ayudando al cuerpo a producir glóbulos rojos. Estos glóbulos rojos se liberan entonces de la médula ósea en la corriente sanguínea donde ayudan a mantener los niveles de hierro en sangre. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis, normalmente abreviado con AEE, son agentes que son similares en estructura y/o función a la citoquina eritropoyetina, que estimula la producción de glóbulos rojos (eritropoyesis) en el cuerpo. Los AEE típicos, estructuralmente y biológicamente, son similares a la proteína eritropoyetina que se da de forma natural. Ejemplos de AEE disponibles comercialmente incluyen eritropoyetina (Epo), Epoetina alfa (Procrit/Epogen), Epoetina beta (NeoRecormon), Darbepoetina alfa (Aranesp), y Metoxi polietilenglicol-epoetina beta (Mircera). Los dos AEE aprobados actualmente para comercialización en los EE.UU. son Epoetina alfa (Procrit, Epogen) y Darbepoetina alfa (Aranesp).

50 Los AEE se dan normalmente a pacientes con ERET. Estos pacientes normalmente tienen menores niveles de hemoglobina porque no pueden producir suficiente eritropoyetina. Los efectos secundarios que se dan más a menudo con el uso de AEE incluyen: alta presión sanguínea; hinchazón; fiebre; mareos; náuseas; y dolor en el sitio de la inyección, entre otros. Además de estos efectos secundarios, hay varios problemas de seguridad que resultan del uso de AEE. Los AEE aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso (coágulos sanguíneos en las venas). Los AEE pueden provocar también que la hemoglobina suba demasiado, lo que pone al paciente en mayor riesgo de ataque cardíaco, ictus, fallo cardíaco y muerte.

55 Los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria pueden experimentar una disminución en la cantidad de AEE necesaria para mantener los niveles de hemoglobina. En algunas realizaciones, los pacientes con ERC tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan una disminución en el uso de AEE. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción del uso de AEE en un paciente con ERC, particularmente un paciente con ERET, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico al paciente, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en el uso de AEE en el

paciente. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en métodos de reducción del uso de AEE en un paciente con enfermedad renal en etapa terminal, comprendiendo los métodos administrar oralmente citrato férrico al paciente a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg, en donde el citrato férrico proporciona una reducción en el uso de AEE en el paciente. El citrato férrico se administra durante un periodo de 52 semanas.

5 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una disminución en la entrada de AEE media que es de 1 – 50%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una disminución en la entrada de AEE media que es de 10 – 40%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una disminución en la entrada de AEE media que es de 20 – 30%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una disminución en la entrada de AEE media seleccionada de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una disminución en la entrada de AEE media seleccionada de 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,9 y 28,0%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una disminución en la entrada de AEE media de 27,1%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una disminución en la entrada de AEE media de 27,1% cuando se administra durante un periodo de 52 semanas.

15 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 20%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 21%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 22%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 23%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 24%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 25%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 26%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 27%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 28%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es mayor que 29%. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite inferior como se describe a continuación, o combinaciones de los mismos.

20 En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 30%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 29%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 28%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 27%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 26%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 25%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 24%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 23%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 22%. En algunas realizaciones, el citrato férrico proporciona una reducción media en la entrada de hierro IV acumulativa promedio que es menor que 21%. Los límites anteriores se describen en este formato por propósitos de eficiencia, y cualquiera de los límites anteriores puede combinarse con cualquier método, formulación, límite superior como se describe anteriormente, o combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los pacientes con ERC, particularmente los pacientes con ERET, tratados según los métodos descritos en la presente memoria experimentan el mantenimiento de la cantidad de AEE necesarios para mantener los niveles de hemoglobina de manera que la cantidad total de uso de AEE por el paciente permanece sustancialmente sin cambios durante la administración del citrato férrico.

50 Suplemento oral de hierro

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un suplemento oral de hierro que comprende citrato férrico en una cantidad efectiva para aumentar la absorción de hierro en pacientes con ERC. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un suplemento oral de hierro que comprende citrato férrico en una cantidad efectiva para mantener almacenes de hierro en los pacientes con ERC. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un suplemento oral de hierro que comprende citrato férrico en una cantidad efectiva para mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro en pacientes con ERC. En algunas realizaciones, el uno o más parámetros de almacenamiento de hierro se seleccionan de hematocrito, concentración de hemoglobina (Hb), capacidad total de fijación al hierro (CTFH), saturación de transferrina (TSAT), niveles de hierro en suero, niveles de hierro en el hígado, niveles de hierro en el bazo y niveles de ferritina en suero. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un suplemento oral de hierro que comprende citrato férrico en una cantidad efectiva para tratar la deficiencia de hierro en pacientes con ERC. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un

suplemento oral de hierro que comprende citrato férrico en una cantidad efectiva para tratar la anemia en pacientes con ERC.

5 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un suplemento oral de hierro que comprende citrato férrico que tiene una dosis de hierro férrico de 210 mg. En algunas realizaciones, los suplementos orales de hierro que comprenden citrato férrico pueden administrarse de manera que la dosis de hierro férrico oscile de 210 mg – 2.520 mg.

10 La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en la fabricación de un suplemento oral de hierro para aumentar la absorción de hierro en pacientes con ERC. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en la fabricación de un suplemento oral de hierro para mantener los almacenes de hierro en pacientes con ERC. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en la fabricación de un suplemento oral de hierro para mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro en pacientes con ERC. El uno o más parámetros de almacenamiento de hierro se seleccionan de hematocrito, concentración de hemoglobina (Hb), capacidad total de fijación al hierro (CTFH), saturación de transferrina (TSAT), niveles de hierro en suero, niveles de hierro en el hígado, niveles de hierro en el bazo, y niveles de ferritina en suero. La presente descripción proporciona citrato férrico para usar en la fabricación de un suplemento oral de hierro para tratar la deficiencia de hierro en pacientes con ERC. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en la fabricación de un suplemento oral de hierro para tratar anemia en pacientes con ERC.

15 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona citrato férrico para usar en la fabricación de un suplemento oral de hierro que comprende una dosis de hierro férrico de 210 mg.

20 Citrato férrico

En varios aspectos, la presente descripción se refiere al uso de citrato férrico para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC. En varios aspectos, la presente descripción se refiere al uso de composiciones farmacéuticas que comprenden citrato férrico y un aglutinante farmacéuticamente aceptable para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros del almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC.

35 Por lo tanto, se describen en la presente memoria preparados de citrato férrico y composiciones farmacéuticas que comprenden el citrato férrico. En varias realizaciones, los preparados de citrato férrico, y las composiciones farmacéuticas que comprenden los preparados de citrato férrico, cumplen ciertos estándares de disolución, formación de comprimidos y disgregación. En varios aspectos, las composiciones farmacéuticas pueden incluir citrato férrico como el ingrediente activo y un aglutinante. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir también un lubricante y/o un disgregante (que, en algunas realizaciones, pueden ser el mismo que el aglutinante).

40 Ciertas realizaciones de los preparados de citrato férrico descritos para usar en la presente memoria se describen también en las Patentes de EE.UU. núms. 7.767.851, 8.093.423, 8.299.298 y 8.338.642, las Publicaciones PCT núms. WO 2004/074444, WO 2007/022435, WO 2007/089571, WO 2007/089577 y WO 2011/011541. Ciertas realizaciones de los preparados de citrato férrico, sin embargo, son únicas para esta descripción. Los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria presentan un área superficial activa BET mejorada en comparación con las formas disponibles comercialmente o de grado químico de citrato férrico. La teoría de BET explica la adsorción física de moléculas de gas en una superficie sólida. La teoría sirve como la base para la medida del área superficial específica de un material. Esta teoría permite el cálculo de áreas superficiales de materiales de una manera muy exacta y es por lo tanto capaz de distinguir diferencias entre preparados separados de los que de otra forma parecería que son el mismo material. Por ejemplo, el carbono activo es una forma de carbono que se ha procesado para hacerlo extremadamente poroso y por lo tanto para tener un área superficial muy grande. El carbono activo se ha determinado experimentalmente, usando cálculos derivados de la teoría de BET, para tener un área superficial de alrededor de 3000 m²g⁻¹. Esta área superficial es significativamente mayor que las áreas superficiales activa de otros preparados de carbono incluso aunque estén hechos del mismo material.

45 En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que excede los 16 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico de alta pureza descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que excede los 20 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico de alta pureza descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que excede los 25 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico de alta pureza descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que excede los 30 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico de alta pureza descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET

que excede los 35 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico de alta pureza descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que excede los 40 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico de alta pureza descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que excede los 45 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico de alta pureza descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que excede los 50 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que oscila de 16,17 m²/g a 19,85 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que oscila de 27 m²/g a 32,34 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que oscila de 27,99 m²/g a 32,34 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET que oscila de 28,5 m²/g a 31,5 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET seleccionada de 27,99 m²/g, 28,87 m²/g y 32,34 m²/g. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen un área superficial activa BET seleccionada de 28,5 m²/g, 29,1 m²/g, 30,6 m²/g y 31,5 m²/g. Esto está en brusco contraste con otros preparados de citrato férrico tales como preparados de grado químico que se conocen y están disponibles comercialmente desde la fecha de presentación de esta descripción. Los preparados de grado comercial de citrato férrico tienen áreas superficiales activas BET que son sustancialmente menores que el preparado de citrato férrico de la presente descripción. Por lo tanto, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen un área superficial significativamente mayor disponible para reacciones de adsorción o químicas, haciendo a los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria sustancialmente más reactivos que los preparados comerciales.

Las áreas superficiales activas BET determinadas para cinco preparados de citrato férrico producidos por los métodos descritos en la Publicación PCT núm. WO2004/074444 se han determinado. Esas áreas superficiales activas BET se presentan en la Tabla 1, a continuación, en comparación con el área superficial activa BET de preparados de grado comercial de citrato férrico:

Tabla 1. Áreas superficiales activas BET de varias formas de citrato férrico

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

Las áreas superficiales activas BET determinadas para cinco preparados de citrato férrico producidos por los métodos descritos en la Publicación PCT núm. WO2011/011541 se han determinado. Las áreas superficiales activas BET se presentan en la Tabla 2, a continuación, en comparación con el área superficial activa BET de preparados de grado comercial de citrato férrico:

Tabla 2. Áreas superficiales activas BET

Muestra	Área superficial activa BET (m ² /g)
RFS-12-1 (sigma/disponible comercialmente)	0,61
RFS-12-2 (sigma/disponible comercialmente)	
Muestra núm. 10-1 (Pre-granulación (API+ProSolv)) ¹	27,99
Muestra núm. 10-2 (Pre-granulación (API+ProSolv)) ²	32,34
Muestra núm. 11-1 (Pre-granulación (API+ProSolv)) ³	28,87
Muestra núm. 11-2 (Pre-granulación (API+ProSolv)) ⁴	

Muestra	Área superficial activa BET (m ² /g)
Muestra núm. 11-3 (Pre-granulación (API+ProSolv)) ⁵	

¹ Del Ejemplo 10 de la Publicación PCT núm. WO 2011/011541.

² Del Ejemplo 10 de la Publicación PCT núm. WO 2011/011541.

³ Del Ejemplo 11 de la Publicación PCT núm. WO 2011/011541.

⁴ Del Ejemplo 11 de la Publicación PCT núm. WO 2011/011541.

5 ⁵ Del Ejemplo 11 de la Publicación PCT núm. WO 2011/011541.

Las áreas superficiales activas BET para cuatro preparados de citrato férrico adicionales producidos por métodos descritos en la presente memoria se han determinado también. Esas áreas superficiales activas BET se presentan en la Tabla 3, posterior, en comparación con el área superficial activa BET de preparados de grado comercial de citrato férrico:

10 Tabla 3. Áreas superficiales activas BET

Muestra	Área superficial activa BET (m ² /g)
RFS-12-1 (sigma/disponible comercialmente)	0,61
RFS-12-2 (sigma/disponible comercialmente)	
Lote núm. 35102	30,6
Lote núm. 35103	29,1
Lote núm. 35105	31,5
Lote núm. 35106	28,5

Las áreas superficiales activas BET de las realizaciones de preparados de citrato férrico descritos en las Tablas 1, 2 y 3 son por consiguiente significativamente mayores que las del citrato férrico de grado comercial.

15 La Tabla 4 ilustra el contenido del ensayo de hierro férrico del citrato férrico descrito en la presente memoria. El contenido del ensayo de hierro férrico representa la cantidad de hierro férrico en cada uno de los preparados de citrato férrico mostrado en la Tabla 4. En algunas realizaciones, el contenido de ensayo de hierro férrico es mayor que o excede aproximadamente del 20% en p/p. En algunas realizaciones, el contenido del ensayo de hierro férrico es 21,2% en p/p. En algunas realizaciones, el contenido del ensayo de hierro férrico es 22,1% en p/p. En algunas realizaciones, el contenido del ensayo de hierro férrico es 22,4% en p/p. En algunas realizaciones, el contenido del ensayo de hierro férrico está entre 21% en p/p y 23% en p/p.

20 Tabla 4: Contenido de hierro férrico

Lote	Balance de material	+ agua	Bal. de mat. revisado (bal. de mat. + agua)	Contenido de impurezas	% de Fe (III)
A	94,60	1,9	96,50	3,5	21,2
B	94,40	2,1	96,50	3,5	21,2
C	93,40	2,0	95,40	4,6	22,4
D	92,90	2,2	95,10	4,9	22,1

25 El citrato férrico descrito en la presente memoria es un complejo de hierro (III) y ácido cítrico. En algunos aspectos, la relación molar del hierro (III) a ácido cítrico es de 1:0,70 a 1:0,78. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a ácido cítrico es de 1:0,69 a 1:0,87. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a ácido cítrico es de 1:0,75 a 1:1,10. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a ácido cítrico es de 1:0,78 a 1:0,95. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a ácido cítrico es de 1:0,80 a 1:0,92. En algunos aspectos, la relación molar

de hierro (III) a ácido cítrico es de 1:0,81 a 1:0,91. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a ácido cítrico es de 1:0,75 a 1:1,15. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a ácido cítrico es de 1:0,80 a 1:1,10.

En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a agua es de 1:0,32 a 1:0,42. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a agua es de 1:0,32 a 1:0,46. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a agua es de 1:1,8 a 1:3,2. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a agua es de 1:1,8 a 1:3,2. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a agua es de 1:2,4 a 1:3,1. En algunos aspectos, la relación molar de hierro (III) a agua es de 1:2,7 a 1:3,1.

Los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria son más solubles en comparación con las formas disponibles comercialmente o de grado químico de citrato férrico. En la pruebas de disolución, el porcentaje de citrato férrico de la presente descripción disuelto en 5 minutos es 91% o más, en 15 minutos es 96% o más, en 30 minutos es 96% o más o en 60 minutos es 95% o más en pruebas de disolución realizada en los preparados de citrato férrico en recipientes USP <711> usando el Aparato II. La Tabla 5 ilustra los datos de la prueba de disolución para cuatro lotes ejemplares de citrato férrico según la presente descripción. El estándar particular usado para la prueba de disolución establece un punto de partida 100 así que en la medida en que un lote pueda tener una disolución mayor que 100%, es una velocidad de disolución respecto a ese estándar.

Tabla 5. Datos de prueba de disolución

Lote	5 minutos	15 minutos	30 minutos	60 minutos
A	101%	102%	101%	101%
B	101%	102%	102%	102%
C	97%	97%	97%	97%
D	91%	96%	96%	95%

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el porcentaje de citrato férrico disuelto en 15 minutos es 80% o más en la prueba de disolución realizada en recipientes USP <711> usando el Aparato II. En algunas realizaciones, el porcentaje de citrato férrico disuelto en 15 minutos es 85% o más en la prueba de disolución realizada en recipientes USP <711> usando el Aparato II. En algunas realizaciones, el porcentaje de citrato férrico disuelto en 15 minutos es 90% o más en la prueba de disolución realizada en recipientes USP <711> usando el Aparato II. En algunas realizaciones, el porcentaje de citrato férrico disuelto en 15 minutos es 91% o más en la prueba de disolución realizada en recipientes USP <711> usando el Aparato II. En algunas realizaciones, el porcentaje de citrato férrico disuelto en 15 minutos es 95% o más en la prueba de disolución realizada en recipientes USP <711> usando el Aparato II. En algunas realizaciones, el porcentaje de citrato férrico disuelto en 15 minutos es 96% o más en la prueba de disolución realizada en recipientes USP <711> usando el Aparato II. En algunas realizaciones, el porcentaje de citrato férrico disuelto en 15 minutos es 97% o más en la prueba de disolución realizada en los recipientes USP <711> usando el Aparato II. En algunas realizaciones, el porcentaje de citrato férrico disuelto en 15 minutos es 100% o más en una la prueba de disolución realizada en los recipientes USP <711> usando el Aparato II.

Los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria son más solubles en comparación con las formas disponibles comercialmente o de grado químico de citrato férrico. Este aumento en la solubilidad de los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria se cree que son un resultado del área superficial activa única, significativamente grande, de los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria. La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de sustancias puras bajo la condición de área superficial constante. La velocidad de disolución intrínseca y la biodisponibilidad de un fármaco está influida por sus propiedades en estado sólido que incluyen: cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación, solvatación, tamaño de partícula y área superficial de la partícula. La velocidad de disolución intrínseca medida es dependiente de estas propiedades del estado sólido y se determina típicamente exponiendo un área superficial constante de un material a un medio de disolución apropiado mientras se mantiene constante la temperatura, la velocidad de agitación y el pH.

En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen una velocidad de disolución intrínseca de más de 2,28 mg/cm²/min. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen una velocidad de disolución intrínseca que excede los 2,28 mg/cm²/min. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen una velocidad de disolución intrínseca de 2,99 mg/cm²/min. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen una velocidad de disolución intrínseca que oscila de 2,28 mg/cm²/min a 2,99 mg/cm²/min. En algunas realizaciones, los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria tienen una velocidad de disolución intrínseca seleccionada de 2,28 mg/cm²/min y 2,99 mg/cm²/min. Esto está en brusco contraste con otros preparados de citrato férrico tales como preparados de grado químico que se conocen y están disponibles comercialmente. Los preparados de grado comercial de citrato férrico tienen una velocidad de disolución intrínseca que es sustancialmente menor que la del preparado de citrato férrico de la presente descripción. Por lo tanto, los preparados de citrato férrico

descritos en la presente memoria tienen una velocidad de disolución intrínseca significativamente mayor, haciendo a los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria sustancialmente más solubles que los preparados comerciales.

- 5 La velocidad de disolución intrínseca se determinó para un preparado de citrato férrico producido según la presente descripción. La velocidad de disolución intrínseca media se presenta en la Tabla 6, posterior, en comparación con la velocidad de disolución de un preparado de grado comercial de citrato férrico:

Tabla 6. Velocidades de disolución intrínsecas

Muestra	Velocidades de disolución intrínseca medias (mg/cm ² /min)
RFS-12 (sigma/disponible comercialmente)	0,83
Citrato férrico de alta pureza	2,64

- 10 La velocidad de disolución intrínseca del preparado de citrato férrico descrito en la Tabla 6 es por consiguiente significativamente mayor que la del citrato férrico de grado comercial.

Métodos de fabricación

Los métodos ejemplares de fabricación de preparados de citrato férrico proporcionados por esta descripción se describen en las Patentes de EE.UU. núms. 7.767.851, 8.093.423, 8.299.298 y 8.338.642 y Publicaciones PCT núms. WO 2004/074444, WO 2007/022435, WO 2007/089571, WO 2007/089577 y WO 2011/011541.

- 15 Modos de administración

El citrato férrico descrito en la presente memoria puede usarse ventajosamente en medicina humana. Como se describe en la presente memoria, el citrato férrico descrito en la presente memoria es útil para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulante de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC. El citrato férrico descrito en la presente memoria puede también usarse ventajosamente como un suplemento de hierro. En varios aspectos, el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse de forma oral. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra en una forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra en una forma oral de dosificación en comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido está en forma de una cápsula.

30 Cuando se usa para tratar las enfermedades y/o condiciones anteriores, o cuando se usa como un suplemento de hierro, el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse o aplicarse de forma individual, o en combinación con otros agentes. El citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse también o aplicarse de forma individual o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, incluyendo otros agentes conocidos para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC.

40 Se describe citrato férrico para usar en métodos de tratamiento anteriores e incluyen administrar oralmente citrato férrico al paciente a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 2.520 mg. El citrato férrico descrito en la presente memoria por lo tanto puede administrarse oralmente. En varios aspectos, el citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse en una forma oral de dosificación en comprimido que comprende 1 gramo de citrato férrico y una dosis de hierro férrico de aproximadamente 210 mg.

45 El citrato férrico descrito en la presente memoria sirve para mejorar la absorción de hierro desde el lumen intestinal y para mejorar/mantener el almacenamiento de hierro después de la absorción. Se cree que la absorción y el almacenamiento de hierro mejorados pueden ser debido a la presencia de citrato en el citrato férrico administrado al paciente con ERC. Aunque sin desear estar atado por cualquier teoría, algunos estudios han mostrado que la administración de hierro en combinación con citrato (la base conjugada de ácido cítrico) sirve para aumentar significativamente (p.ej., en varias veces) la cantidad de hierro absorbido a partir de fuentes dietéticas (véase, p.ej., Ballot, et al., Br. J. Nutr. (1987) 57, 331-343; Gillooly, et al., Br. J. Nutr. (1983) 49, 331-342; Zhang, et al., Eur. J. Nutr. (2007) 46, 95-102; y Salovaara, et al., J. Agric. Food Chem. (2002) 50, 6233-6238).

El citrato férrico descrito en la presente memoria puede administrarse en algunas realizaciones una vez al día, en algunas realizaciones dos veces al día, en algunas realizaciones tres veces al día, y en algunas realizaciones, más de dos veces al día. En varios aspectos, el citrato férrico puede administrarse en forma de una dosis diaria que se divide durante el curso de un único día. Por medio de ejemplo, una única dosis diaria de citrato férrico puede ser 6 gramos y 6 gramos pueden extenderse en el curso del día de manera que 2 gramos se tomen por la mañana, 2 gramos por la tarde y los 2 gramos finales por la noche, para un total de 6 gramos en el curso de un día.

El citrato férrico descrito en la presente memoria puede usarse para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC, mientras además se reducen los efectos adversos del fármaco asociados con formas conocidas de suplementos orales de hierro (tales como suplementos que contienen hierro ferroso) y/o suplementos de hierro IV.

Composiciones farmacéuticas y suplementos de hierro

Se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que contienen citrato férrico que comprenden los preparados de citrato férrico descritos en la presente memoria y un aglutinante. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse a pacientes con ERC como suplementos de hierro. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse a pacientes con ERC como aglutinantes de fosfato y/o para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC. En varias realizaciones, las composiciones farmacéuticas cumplen ciertos estándares de disolución, formación de comprimidos y/o disgregación. En varios aspectos, las composiciones farmacéuticas pueden incluir citrato férrico como el ingrediente activo y un aglutinante. Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir un lubricante y/o un disgregante (que, en algunas realizaciones, puede ser el mismo que el aglutinante). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son formas orales de dosificación en comprimido.

Ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas y formas orales de dosificación en comprimido proporcionadas por esta descripción se describen en la Publicación PCT núm. WO 2011/011541. Otras realizaciones, sin embargo, son únicas para esta descripción.

Formas orales de dosificación en comprimido y suplementos orales de hierro

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas son comprimidos que incluyen citrato férrico y un aglutinante. Como se usa en la presente memoria, un "comprimido" es un material producido mediante fuerza de compresión, tal como con una máquina de formación de comprimidos. En otras realizaciones los comprimidos pueden incluir citrato férrico, un aglutinante, un lubricante y un disgregante. En algunas realizaciones, un único comprimido comprende 1 gramo de citrato férrico que tiene una dosis de 210 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos pueden usarse para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC. En algunas realizaciones, los comprimidos pueden administrarse a pacientes con ERC como suplementos orales de hierro.

En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro pueden caracterizarse como altamente cargados con fármaco con el citrato férrico presente en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro a valores de más de aproximadamente 65% en peso de la formulación, más de aproximadamente 70% en peso de la formulación, más de aproximadamente 75% en peso de la formulación, más de aproximadamente 80% en peso de la formulación, más de aproximadamente 85% en peso de la formulación, más de aproximadamente 90% en peso de la formulación y tan alto como aproximadamente 92% de la formulación. Los valores intermedios tales como aproximadamente 80% en peso de citrato férrico, aproximadamente 85% en peso de citrato férrico y aproximadamente 90% en peso de citrato férrico pueden usarse también en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro de citrato férrico. Las características de los comprimidos y/o suplementos orales de hierro producidos a estos porcentajes en peso altamente cargados se controlan mediante variables tales como aglutinante, cantidad de aglutinante, disgregante, cantidad de disgregante, método de formulación usado (p.ej., granulación, compresión directa), parámetros de formación del comprimido, etc. Por consiguiente si se fabrica un comprimido y/o suplemento oral de hierro y tiene una ligera cantidad de laminación o decapado, variando una o más de las variables anteriores, la laminación o decapado puede corregirse.

En varias realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro contienen uno o más componentes seleccionados de entre uno o más aglutinantes, uno o más lubricantes, y uno o más disgregantes.

5 El aglutinante puede ser cualquier aglutinante conocido en la técnica. Sin limitación, los ejemplos del aglutinante pueden incluir uno o más de hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), alginato sódico, ácido algínico, goma guar, goma arábiga, goma de xantano, carbolpol, goma de celulosa (carboximetilcelulosa), etilcelulosa, maltodextrina, PVP/VA, povidona, celulosa microcristalina, almidón, almidón parcialmente o totalmente pregelatinizado y metilcelulosa. La maltodextrina, PVP/VA y metilcelulosa funcionan como aglutinantes de liberación inmediata cuando se usan en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro de citrato férrico.

10 También debería entenderse que pueden usarse combinaciones de aglutinantes para controlar y variar el efecto del aglutinante. Por ejemplo, un sistema aglutinante puede estar constituido por hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona (povidona) con o sin celulosa microcristalina. Uno o ambos de la hidroxipropilcelulosa y povidona pueden sustituirse con almidón pregelatinizado.

15 En varios aspectos, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro pueden incluir un lubricante. Como un ejemplo de un lubricante para los comprimidos de citrato férrico y/o suplementos orales de hierro, pueden usarse estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato sódico y combinaciones. Otros lubricantes adecuados incluyen uno o más de polietilenglicol (peso molecular por encima de 3350), laurilsulfato sódico, talco, aceite mineral, leucina y poloxámero.

20 En varios aspectos, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro pueden incluir un disgregante. El disgregante puede estar incluido en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro. El disgregante puede ser igual que o diferente del aglutinante. Por medio del ejemplo y sin limitación, la celulosa microcristalina tiene propiedades tanto aglutinantes como disgregantes y la celulosa microcristalina puede usarse como el único aglutinante/disgregante en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro. Ejemplos de otros disgregantes adecuados incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón y sodio, y almidón.

25 El aglutinante puede estar presente en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro en una cantidad que oscila de aproximadamente 4,5% en peso a aproximadamente 30% en peso. El disgregante puede estar presente en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro en una cantidad que oscila de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 15% en peso. En varias realizaciones, algunos disgregantes que no son almidón se usan a menudo a menores porcentajes en peso, p.ej., tan bajo como 0,25% y por consiguiente el disgregante presente en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro puede ser tan bajo como 0,25% en algunas condiciones.

30 El lubricante puede estar presente en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 3% en peso. Debería entenderse que algunos componentes, tales como celulosa microcristalina, pueden funcionar con propiedades tanto de disgregante como de aglutinante.

35 El peso de comprimidos y/o suplementos orales de hierro individuales pueden depender de la dosis final a producir; p.ej., 125 mg, 250 mg, 500 mg, 667 mg, 750 mg y 1.000 mg de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos comprenden 1 gramo de citrato férrico y por lo tanto una dosis de 210 mg de hierro férrico.

En varias realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro están recubiertos para una ganancia de peso de aproximadamente 2% a 5% usando una suspensión Opadry o equivalente en un equipo de recubrimiento perforado. El estearato de calcio y Opadry púrpura pueden sustituirse con o usarse con un lubricante o sistema de recubrimiento diferente, respectivamente.

40 En otras variaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro han reducido el contenido en agua. En una realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 20%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 19%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 18%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 17%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 16%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 15%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 14%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 13%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS es menor que 12%. En otra realización, el contenido en agua como se mide por el % de PPS es menor que 11%. En otra realización, el contenido en agua como se mide por el % de PPS es menor que 10%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 9%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 8%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 7%. En otra realización, el contenido de agua del comprimido, como se miden por el % de PPS, es menor que 6%. En otra realización, el contenido en agua del comprimido, como se mide por el % de PPS, es menor que 5%.

PPS (pérdida por secado) es un método de determinación de humedad termogravimétrico. En los procesos termogravimétricos, la humedad de un material incluye sustancias que se volatilizan durante el calentamiento, y por lo

tanto contribuyen a la pérdida de masa del material. Junto con el agua esto puede incluir además alcohol o productos de descomposición. Cuando se usan métodos de medida termogravimétrica (secando usando infrarrojos, halógeno, microondas u hornos) no se hace distinción entre el agua y otros componentes volátiles.

5 En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden una cantidad de citrato férrico seleccionado de aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 667 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 125 mg. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden 1 gramo (1000 mg) de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden 1 gramo de citrato férrico que contienen aproximadamente 210 mg de hierro férrico.

10 En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden 1,3 gramos de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden 1,5 gramos de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden 1,6 gramos de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden una cantidad de citrato férrico seleccionada de 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1025 mg, 1050 mg, 1075 mg, 1100 mg, 1125 mg, 1150 mg, 1175 mg, 1200 mg, 1225 mg, 1250 mg, 1275 mg, 1300 mg, 1325 mg, 1350 mg, 1375 mg, 1400 mg, 1425 mg, 1450 mg, 1475 mg, 1500 mg, 1525 mg, 1550 mg, 1575 mg, 1600 mg, 1625 mg, 1650 mg, 1675 mg, 1700 mg, 1725 mg, 1750 mg, 1775 mg, 1800 mg, 1825 mg, 1850 mg, 1875 mg, 1900 mg, 1925 mg, 1950 mg, 1975 mg y 2000 mg.

20 En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplemento orales de hierro comprenden entre aproximadamente 65% en peso y 92% en peso de citrato férrico; entre aproximadamente 4,5% en peso y 30% en peso de aglutinante; y entre 0,5% en peso y 3% en peso de lubricante. En algunas realizaciones, el lubricante se selecciona de uno o más de estearato de magnesio, estearato de calcio y estearilfumarato sódico.

25 En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden 65% en peso a 92% en peso de citrato férrico y 4,5% en peso a 30% en peso de un aglutinante, en donde la relación de área superficial media a masa de dicho comprimido es igual a o mayor que 1 m² por gramo, y en donde el % de PPS de agua del comprimido es menor que 20% en agua en p/p. En algunas realizaciones, la relación de área superficial media a masa de los comprimidos y/o suplementos orales de hierro puede ser igual a o mayor que 5 m² por gramo. En algunas realizaciones, la relación de área superficial media a masa de los comprimidos y/o suplementos orales de hierro es igual a o mayor que 10 m² por gramo. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden al menos el 70 por ciento en peso de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden al menos el 80 por ciento en peso de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden al menos el 90 por ciento en peso de citrato férrico. En algunas realizaciones, el aglutinante comprende uno o más de hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), alginato sódico, ácido algínico, goma guar, goma arábica, goma de xantano, carbolpol, goma de celulosa (carboximetilcelulosa), etilcelulosa, maltodextrina, PVP/VA, povidona, celulosa microcristalina, almidón (almidón parcialmente o totalmente pregelatinizado) y metilcelulosa. En algunas realizaciones, el % de PPS de agua de los comprimidos y/o suplementos orales de hierro es menor que 15% de agua en p/p. En algunas realizaciones, el % de PPS de agua de los comprimidos y/o suplementos orales de hierro es menor que 10% de agua en p/p. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden además un disgregante seleccionado de uno o más de celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón y sodio, y almidón. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden además un lubricante seleccionado de uno o más de estearato de magnesio, estearato de calcio y estearilfumarato sódico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden entre 0,5% y 3% de lubricante. En algunas realizaciones, el aglutinante comprende almidón pregelatinizado. En algunas realizaciones, el lubricante comprende estearato de calcio y estearilfumarato sódico. En algunas realizaciones, al menos el 80% del citrato férrico en los comprimidos y/o suplementos orales de hierro se disuelve en un tiempo menor que o igual a 60 minutos como se mide por el método de ensayo USP <711>. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden aproximadamente 1000 mg de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden aproximadamente 667 mg de citrato férrico. En algunas realizaciones, los comprimidos y/o suplementos orales de hierro comprenden aproximadamente 500 mg de citrato férrico.

La Tabla 7 proporciona una formulación para un comprimido de citrato férrico y/o suplemento oral de hierro según una realización de la presente descripción:

55 Tabla 7. Formulación para un comprimido de citrato férrico y/o suplemento oral de hierro

Descripción del material	Kg teóricos/lote	% en p/p
Citrato férrico	14,89	87,6

ES 2 796 254 T3

Descripción del material	Kg teóricos/lote	% en p/p
Almidón pregelatinizado	1,70	10,0
Estearato de calcio	0,406	2,4
Agua purificada	15,30*	N/A*
Núcleo del comprimido total	17,00	100,0
Opadry Púrpura 03K100000	0,51	15,0
Agua purificada	2,89*	85,0*
Comprimido recubierto total	17,5	100,0

* - El agua purificada se elimina durante una fase de secado en el proceso de fabricación

La Tabla 8 proporciona una formulación para un comprimido de citrato férrico y/o suplemento oral de hierro según una realización de la presente descripción:

Tabla 8:

Descripción del material	Kg diana/lote	100 kg teóricos/lote	% en p/p individual	% en p/p del comprimido recubierto
Citrato férrico	14,9	80,0 – 90,0	80,0 – 90,0	76,2 – 88,2
Almidón pregelatinizado	1,7	8,0 – 15,0	8,0 – 15,0	7,6 – 14,7
Estearato de calcio (1)	0,4	1,0 – 3,0	1,0 – 3,0	0,9 – 2,9
OR - estearilfumarato sódico (1)	0,4	2,0 – 3,0	2,0 - 3,0	1,9 – 2,9
Agua purificada	15,3*	72,0 – 135,0*	*	*
Núcleo del comprimido total	17,0	100,0	100,0	N/A*
Opadry Púrpura	0,9	5,3	15,0	2,0 – 5,0
Agua purificada	5,1*	30,0*	85,0*	N/A*
Comprimido recubierto total	17,5 a 17,9	35,3	100,0	100,0

5 (1) – Uso de estearato de calcio o estearilfumarato sódico como lubricante

* - El agua purificada se elimina

La Tabla 9 proporciona una formulación para un comprimido de citrato férrico y/o suplemento oral de hierro según una realización de la presente descripción:

Tabla 9:

Descripción del material	Kg diana/lote	% en p/p individual
Citrato férrico	14,89	87,6
Almidón pregelatinizado	1,70	10,0
Estearato de calcio (1)	0,406	2,4
Agua purificada	15,30	N/A
Núcleo del comprimido total	17,00	100,0
Opadry Púrpura	0,51	15,0
Agua purificada	2,89	85,0

ES 2 796 254 T3

Descripción del material	Kg diana/lote	% en p/p individual
Comprimido recubierto total	17,5	100,0

La Tabla 10 proporciona una formulación para un comprimido de citrato férrico y/o suplemento oral de hierro según una realización de la presente descripción:

Tabla 10:

Material/componente	Composición de la fórmula % en p/p
Citrato férrico	70,0 a 99,0
Almidón	0,0 a 30,0
Celulosa microcristalina	0,0 a 30,0
Polivinilpirrolidona	0,0 a 30,0
Estearato de calcio	0,0 a 3,0
Estearilfumarato sódico	0,0 a 3,0
Agua purificada	N/A*
Núcleo de la cápsula total	100,0
Recubrimiento en película	0,0 a 5,0
Agua purificada	N/A*
Cápsula recubierta total	100,0

5 * El agua purificada se elimina.

La Tabla 11 proporciona una formulación para un comprimido de citrato férrico y/o suplemento oral de hierro según una realización de la presente descripción:

Tabla 11:

Material	Peso en mg \pm 10%
Citrato férrico	1.500
Almidón	150
Celulosa microcristalina	0
Polivinilpirrolidona	0
Estearato de calcio	16
Estearilfumarato sódico	0
Agua purificada	N/A*
Núcleo de la cápsula total – mg	1.666
Recubrimiento en película	50
Agua purificada	N/A*
Cápsula recubierta total – mg	1.766

* El agua purificada se elimina.

Dosificación

Los comprimidos y/o suplementos orales de hierro descritos en la presente memoria pueden fabricarse para acomodar un número de dosis de citrato férrico. El peso de comprimidos y/o suplementos orales de hierro individuales pueden depender de la dosificación final a producir; p.ej., 125 mg, 250 mg, 500 mg, 667 mg, 750 mg y 1.000 mg de citrato férrico por comprimido. En varios aspectos, el citrato férrico se proporciona en una forma de dosificación en comprimido que comprende 1 gramo de citrato férrico que contiene aproximadamente 210 mg de hierro férrico. El número de comprimidos y/o suplementos orales de hierro administrados pueden ajustarse para conformar la cantidad deseada de citrato férrico a administrar. Por ejemplo, si un paciente con ERC tiene órdenes de tomar 4 gramos de citrato férrico al día en una única dosis, el paciente con ERC puede tomar 4 comprimidos y/o suplementos orales de hierro, comprendiendo cada uno 1 gramo de citrato férrico, o puede tomar 8 comprimidos y/o suplementos orales de hierro, comprendiendo cada uno 500 mg de citrato férrico.

En algunas realizaciones, una dosis diaria de citrato férrico administrada a pacientes con ERC puede ser de 1 gramo – 18 gramos, a una dosis de hierro férrico que oscila de 210 mg – 3.780 mg. En algunas realizaciones, uno o más comprimidos que comprenden 1 gramo de citrato férrico, teniendo cada comprimido una dosis de hierro férrico de 210 mg, se administra(n) para reducir y/o controlar los niveles de fósforo en suero, aumentar los niveles de bicarbonato en suero, mejorar uno o más parámetros de almacenamiento de hierro (p.ej., aumentar los niveles de ferritina en suero, aumentar la saturación de transferrina (TSAT), aumentar la concentración de hemoglobina) aumentar la absorción de hierro, mantener los almacenes de hierro, tratar la deficiencia de hierro, tratar la anemia, reducir la necesidad de hierro IV y/o reducir la necesidad de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) en pacientes con ERC.

En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 1 comprimido por día, comprendiendo el comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 1 gramo de citrato férrico y 210 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 2 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 2 gramos de citrato férrico y 420 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 3 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 3 gramos de citrato férrico y 630 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 4 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 4 gramos de citrato férrico y 840 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 5 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 5 gramos de citrato férrico y 1.050 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 6 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 6 gramos de citrato férrico y 1.260 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 7 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 7 gramos de citrato férrico y 1.470 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 8 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis total diaria de 8 gramos de citrato férrico y 1.680 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 9 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 9 gramos de citrato férrico y 1.890 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 10 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 10 gramos de citrato férrico y 2.100 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 11 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 11 gramos de citrato férrico y 2.310 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 12 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 12 gramos de citrato férrico y 2.520 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 13 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 13 gramos de citrato férrico y 2.730 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 14 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 14 gramos de citrato férrico y 2.940 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 15 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 15 gramos de citrato férrico y 3.150 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 16 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 16 gramos de citrato férrico y 3.360 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 17 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 17 gramos de citrato férrico y 3.570 mg de hierro férrico. En algunas realizaciones, el citrato férrico se administra a una dosis diaria de 18 comprimidos por día, comprendiendo cada comprimido 1 gramo de citrato férrico que contiene 210 mg de hierro férrico, para una dosis diaria total de 18 gramos de citrato férrico y 3.780 mg de hierro férrico.

Ejemplos

El siguiente ejemplo describe en detalle el uso del citrato férrico descrito en la presente memoria. Será evidente para los expertos en la técnica que muchas modificaciones, tanto de materiales como de métodos, pueden practicarse sin separarse del alcance de la descripción.

5

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Un ensayo de 58 semanas, tres periodos, de citrato férrico como un aglutinante de fosfato en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en diálisis

Los objetivos principales de este ensayo clínico eran como sigue:

- 10
1. Determinar la seguridad a largo plazo durante 52 semanas de hasta doce (12) cápsulas/día de KRX-0502 (citrato férrico) en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que están sometidas a hemodiálisis o diálisis peritoneal.
 2. Determinar la eficacia de KRX-0502 (citrato férrico) en un periodo de evaluación de eficacia controlado por placebo, abierto, distribuido de forma aleatoria, de cuatro semanas.

15 Base del estudio

Ensayos clínicos anteriores han demostrado la capacidad del citrato férrico para disminuir los niveles de fósforo en suero en pacientes con ERET que están en hemodiálisis tres veces a la semana. Estos ensayos usaron un máximo de aproximadamente 12 g/día de citrato férrico durante cuatro semanas.

20 Este ensayo clínico determinó la seguridad a largo plazo del citrato férrico en el control y gestión de los niveles de fósforo en suero durante un periodo de tratamiento de 56 semanas cuando se compara con un control activo durante 52 semanas en el Periodo de evaluación de seguridad y con placebo en un Periodo de evaluación de eficacia de cuatro semanas, controlado por placebo, abierto, distribuido de forma aleatoria.

Diseño del estudio

25 Este ensayo fue un ensayo clínico de seguridad y eficacia, de tres periodos, multicentro. El primer periodo fue un periodo de reposo farmacológico de dos semanas (el periodo de reposo farmacológico), el segundo periodo fue una evaluación de seguridad de control activo, abierto, distribuido de forma aleatoria, de 52 semanas (el periodo de evaluación de seguridad), y el tercer periodo fue una evaluación de eficacia, controlada por placebo, abierta, distribuida de forma aleatoria, de cuatro semanas (el periodo de evaluación de eficacia) solo en pacientes distribuidos de forma aleatoria para el tratamiento con citrato férrico durante el periodo de evaluación de seguridad.

30 Periodo 1 (periodo de reposo farmacológico). Los pacientes dejaron de tomar su aglutinante de fosfato actual durante aproximadamente dos semanas. Solo los pacientes que alcanzaron un fósforo en suero $\geq 6,0$ mg/dL durante el periodo de reposo farmacológico se pasaron al periodo de evaluación de seguridad. Los pacientes que no alcanzaron un fósforo en suero $\geq 6,0$ mg/dL durante el periodo de reposo farmacológico se filtraron como fallo.

35 Periodo 2 (periodo de evaluación de seguridad). Después del reposo farmacológico, los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria 2:1 al grupo de citrato férrico o a un grupo de control activo de acetato de calcio, carbonato de sevelamer o cualquier combinación de acetato de calcio y carbonato de sevelamer a la discreción del IM y/o paciente. Tanto el citrato férrico como las medicaciones de control activo se proporcionaron por el patrocinador. Se siguió a los pacientes en su asignación distribuida de forma aleatoria para las evaluaciones de seguridad durante 52 semanas. Si un paciente cumplió con $\geq 80\%$ de 12 cápsulas/día de citrato férrico o 12 pastillas/día de acetato de calcio y/o carbonato de sevelamer al menos 2 visitas consecutivas, y tenía un fósforo en suero $> 8,0$ mg/dL, el paciente se consideró un fallo de tratamiento y se paró el fármaco de estudio aunque se continuó para completar todas las visitas del ensayo. El citrato férrico o fármaco de control activo se paró y el paciente volvió al cuidado de su nefrólogo principal, pero se continuó el seguimiento para todas las visitas del ensayo y los resultados.

45 Periodo 3 (periodo de evaluación de eficacia). Después del periodo de evaluación de seguridad, los pacientes distribuidos de forma aleatoria para el tratamiento con citrato férrico entraron en un periodo de evaluación de eficacia controlado por placebo, abierto, distribuido de forma aleatoria, de cuatro semanas. Los pacientes que entraron al periodo de evaluación de eficacia se volvieron a distribuir de forma aleatoria 1:1 para el tratamiento con citrato férrico o placebo.

50 Un dietista proporcionó una lista suministrada al estudio de alimentos ricos en vitamina D al paciente o durante el periodo de reposo farmacológico o en la visita de distribución aleatoria e instruyó al paciente para mantener su dieta consistente en alimentos ricos en vitamina D a lo largo del ensayo tanto como fuera posible. En los 30 días antes del comienzo del periodo de evaluación de eficacia, el dietista de nuevo revisó la lista de alimentos ricos en vitamina D con el paciente y recordó al paciente el intentar mantener su dieta consistente en términos de alimentos ricos en

vitamina D hasta el final del ensayo, si fuera posible. El dietista estaba cegado en cuanto a la asignación al citrato férrico o placebo durante el periodo de evaluación de eficacia.

5 Se realizaron medidas de laboratorio a lo largo del estudio para evaluar la seguridad y la eficacia. La dosis y preparado de hierro IV específico administrado (si fuera necesario) fueron a la discreción del IM. No estaba permitida la terapia oral de hierro. Los fármacos que contienen calcio no estaban permitidos si se daban dentro de las dos horas desde la ingestión de alimentos (los fármacos que contienen calcio se permitieron dos horas o más antes de o después de la ingestión de alimentos o a la hora de dormir con el propósito de elevar el calcio en suero). No se permitieron suplementos de vitamina C. Se permitió a los pacientes a tomar diariamente vitaminas solubles en agua que incluyen una pequeña cantidad de Vitamina C (p.ej., Centrum, Nephrocaps, Renaphro), pero se instruyó a esos pacientes a tomarlas dos horas o más antes de o después de la ingestión de alimentos o a la hora de dormir. La terapia con hierro IV no estaba permitida si el nivel de ferritina es >1000 microgramos/L o el TSAT es >30%. Si se consideraba que era por el mejor interés para el paciente el recibir hierro IV fuera de estos parámetros, se consultó al Centro de Coordinación Clínica (CCC), y cuando se aprobó y documentó, no se consideró una excepción al protocolo.

Duración del estudio

15 La duración del ensayo fue aproximadamente 18 a 24 meses, con aproximadamente seis a ocho meses asignados para el filtrado de pacientes, periodo de reposo farmacológico, y distribución aleatoria, 12 meses para el periodo de evaluación de seguridad, y un (1) mes para el periodo de evaluación de eficacia.

Población de estudio

20 Los pacientes con ERET en hemodiálisis tres veces a la semana o en diálisis peritoneal durante al menos tres meses antes de la visita de filtrado (Visita 0) que estaban en ese momento tomando ≥ 3 y ≤ 18 pastillas/día de acetato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de lantano, y/o sevelamer (carbonato o hidrocloreto o polvo de sevelamer equivalente a comprimidos de sevelamer), o cualquier otro agente que sirva como un aglutinante de fosfato, o cualquier combinación de estos agentes eran idóneos para la inscripción. Se anticipó que habría aproximadamente 20 a 40 centros en los Estados Unidos y aproximadamente 5 a 10 centros en Israel. Hasta aproximadamente 775 pacientes se filtraron para distribuir de forma aleatoria aproximadamente 350 pacientes al grupo de citrato férrico o grupo de control activo. Se pidió a cada uno de aproximadamente 25 a 50 sitios que distribuyeran de forma aleatoria a no más de aproximadamente 35 pacientes.

Criterios de inclusión:

- 30 • Hombres o mujeres no embarazadas, que no están amamantando
- Edad ≥ 18 años
- En hemodiálisis tres veces a la semana o en diálisis peritoneal durante al menos los tres meses previos antes de la visita de filtrado (visita 0)
- Niveles de fósforo en suero $\geq 2,5$ mg/dL y $\leq 8,0$ mg/dL en la visita de filtrado (visita 0)
- 35 • Fósforo en suero $\geq 6,0$ mg/dL durante el periodo de reposo farmacológico (visitas 2 o 3)
- Tomar de 3 a 18 pastillas/día de acetato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de lantano y/o sevelamer (carbonato o hidrocloreto o polvo de sevelamer equivalente) o cualquier otro agente que sirva como un aglutinante de fosfato, o cualquier combinación de estos agentes como se informa por el paciente en la visita de filtrado (visita 0)
- 40 • Ferritina en suero <1000 microgramos/L y TSAT <50% en la visita de filtrado (visita 0)
- Estar dispuesto a dejar el actual aglutinante de fosfato y que le distribuyan de forma aleatoria al grupo de citrato férrico o de control activo
- Estar dispuesto y ser capaz de dar su consentimiento informado
- Esperanza de vida >1 año

Criterios de exclusión:

- 45 • Paratiroidectomía en los seis meses anteriores a la visita de filtrado (visita 0)
- Sangrado gastrointestinal activamente sintomático o enfermedad intestinal inflamatoria
- Niveles de fósforo en suero $\geq 10,0$ mg/dL documentados en los tres laboratorios mensuales (hecho rutinariamente en la unidad de diálisis) en los 3 meses anteriores a la visita de filtrado (visita 0)
- 50 • Historial de malignidad en los últimos cinco años (cáncer de cuello de útero o de piel no melanomatoso tratado puede permitirse si se aprueba por el CCC)
- Necesidad absoluta de terapia oral de hierro
- Necesidad absoluta de vitamina C (multivitaminas [Nephrocaps, Renaphro, etc.] permitidas)
- Necesidad absoluta de fármacos que contengan calcio, magnesio o aluminio con las comidas
- Intolerancia a productos orales que contengan hierro
- 55 • Intolerancia a acetato de calcio y carbonato de sevelamer administrados oralmente

Fármaco de estudio

KRX-0502 (citrato férrico) era el fármaco bajo investigación en este estudio. El fármaco se administró como cápsulas, comprendiendo cada cápsula 1 gramo (1.000 mg) de citrato férrico que contenía aproximadamente 210 mg de hierro férrico.

Administración del fármaco de estudio

- 5 El objetivo para el fósforo en suero era 3,5 a 5,5 mg/dL.

El citrato férrico, control activo y placebo se consideraron fármacos de estudio. Los pacientes idóneos con un nivel de fósforo en suero $\geq 6,0$ mg/dL después del periodo de reposo farmacológico se distribuyeron de forma aleatoria en una relación 2:1 al grupo de citrato férrico o al grupo de control activo. Para pacientes distribuidos de forma aleatoria al citrato férrico, la dosis de partida fue 6 cápsulas/día. Para pacientes distribuidos de forma aleatoria al grupo de control activo, la dosis de partida del aglutinante de fosfato fue la última dosis que se administró inmediatamente antes del comienzo del periodo de reposo farmacológico (si el paciente permanecía en el mismo aglutinante de fosfato) o a la discreción del IM, guiado por el prospecto, si el paciente cambió los aglutinantes. Sin embargo, para los pacientes cuya dosis anterior de aglutinante de fosfato excedía las 12 pastillas/día, si se distribuyeron de forma aleatoria al grupo de control activo, su dosis de partida de fármaco de control activo fue a la discreción del IM, pero no excederá de 12 pastillas/día. Se usaron cápsulas de 667 mg de acetato de calcio y comprimidos de 800 mg de carbonato de sevelamer y se suministraron por Keryx Biopharmaceuticals, Inc. (Keryx) durante la duración del ensayo.

Se comprobaron el fósforo y calcio en suero en la visita 5 (semana 1), y cada dos semanas durante las primeras 12 semanas después de la visita 4 (visita de distribución aleatoria), y mensualmente durante el resto del periodo de evaluación de seguridad. Durante el periodo de evaluación de la eficacia, el fósforo y calcio en suero se obtuvieron semanalmente. Estos valores guiaron la administración de fármaco de estudio. Mientras se estaba con el fármaco de estudio, el uso de otros aglutinantes de fosfato no estaba permitido. Los ajustes de dosis en citrato férrico estuvieron guiados por un calendario de valoración. La valoración de acetato de calcio y carbonato de sevelamer a lo largo del periodo de evaluación de seguridad de 52 semanas fueron según los prospectos actuales para estos agentes y/o a la discreción de IM del sitio.

Los pacientes tomaron el fármaco de estudio oralmente con o dentro de una hora desde las comidas o tentempiés. Los pacientes se instruyeron para no tomar el fármaco de estudio si había pasado más de una hora desde la ingestión de sus comidas o tentempiés. El IM o persona designada en cada sitio dispensó el fármaco de estudio al paciente e instruyó al paciente de cómo administrarlo. Se reconoció que algunos pacientes necesitaron una distribución diferente en las pastillas en un día dado debido a los tentempiés o comidas perdidas. Si el paciente estuvo recibiendo el número total de pastillas por día necesarias por protocolo en cualquier distribución con comidas, no había necesidad de la aprobación por el CCC (por ejemplo, un paciente en una dosis de partida de citrato férrico 6 g/día podía tomar 1 cápsula con el desayuno, 1 con un tentempié, 2 con la comida y 2 con la cena).

Evaluaciones de laboratorio

Para pacientes en hemodiálisis, las muestras de sangre se obtuvieron antes de la diálisis en la segunda o tercera sesión de diálisis de la semana, si era posible. Para los pacientes que están en hemodiálisis que tienen diálisis el lunes, miércoles o viernes, todas las muestras de sangre se obtuvieron antes de la diálisis el miércoles o el viernes, si era posible. Para los pacientes que tenían diálisis el martes, jueves o sábado, todas las muestras de sangre se obtuvieron antes de la diálisis el jueves o sábado, si era posible. Estos métodos de recogida se dejaron ser diferentes para los sitios en Israel. La cantidad total de sangre recogida de cada paciente para los análisis relacionados con el ensayo fue aproximadamente 15 ml por visita.

Para pacientes que estaban en diálisis peritoneal, las muestras de sangre se recogieron o en la unidad de diálisis o la clínica como para los protocolos de estudio.

El fósforo y calcio en suero se realizaron en el filtrado (visita 0); semanalmente durante el periodo de reposo farmacológico después de la visita 1 (semana -2); en la visita 4 (visita de distribución aleatoria); en las visitas 5 (semana 1), 6 (semana 2), 7 (semana 4), 8 (semana 6), 9 (semana 8), 10 (semana 10), 11 (semana 12), 12 (semana 16), 13 (semana 20), 14 (semana 24), 15 (semana 28), 16 (semana 32), 17 (semana 36), 18 (semana 40), 19 (semana 44), 20 (semana 48), y 21 (semana 52) del periodo de evaluación de seguridad de 52 semanas; y en las visitas 22 (semana 53), 23 (semana 54), 24 (semana 55) y 25 (semana 56) del periodo de evaluación de eficacia.

El conteo de sangre completa (CSC) (conteo de glóbulos blancos [WBC], tipos de glóbulos blancos [diferencial de WBC], conteo de glóbulos rojos [RBC], hematocrito [HCT], hemoglobina [Hgb], índices de glóbulos rojos, conteo de plaquetas [trombocitos]) se hizo en la visita de distribución aleatoria (visita 4); en las visitas 11 (semana 12), 14 (semana 24), 17 (semana 36), 20 (semana 48), y 21 (semana 52) del periodo de evaluación de seguridad de 52 semanas; y en la visita 25 (semana 56) del periodo de evaluación de eficacia.

El perfil químico completo (sodio, potasio, cloruro, nitrógeno de urea en sangre (BUN), creatinina, glucosa [aleatoria], aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], fosfato alcalino [ALP], bilirrubina total, proteína total, albúmina y calcio ajustado a albúmina) se hizo en la visita de distribución aleatoria (visita 4); en las visitas 11

(semana 12), 14 (semana 24), 17 (semana 36), 20 (semana 48) y 21 (semana 52) del periodo de evaluación de seguridad de 52 semanas; y en la visita 25 (semana 56) del periodo de evaluación de eficacia.

5 Los estudios de hierro incluyeron hierro en suero, ferritina, TSAT, y capacidad total de fijación al hierro se hicieron en el filtrado (visita 0); en la visita de distribución aleatoria (visita 4); en las visitas 7 (semana 4), 9 (semana 8), 11 (semana 12), 12 (semana 16), 13 (semana 20), 14 (semana 24), 15 (semana 28), 16 (semana 32), 17 (semana 36), 18 (semana 40), 19 (semana 44), 20 (semana 48) y 21 (semana 52) del periodo de evaluación de seguridad de 52 semanas; y en la visita 25 (semana 56) del periodo de evaluación de eficacia.

10 Los niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH) se hicieron en la visita de distribución aleatoria (visita 4); en las visitas 11 (semana 12), 17 (semana 36), y 21 (semana 52) durante el periodo de evaluación de seguridad; y en la visita 25 (semana 56) del periodo de evaluación de eficacia.

Las vitaminas en suero (25-dihidroxi-vitamina D3, vitamina A, vitamina B-12, vitamina E, vitamina K y ácido fólico) se hicieron en la visita de distribución aleatoria (visita 4); y en las visitas 11 (semana 12), 17 (semana 36), y 21 (semana 52) durante el periodo de evaluación de seguridad.

15 Un perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de baja densidad [LDL], lipoproteína de alta densidad [HDL], y triglicéridos) se hizo en la visita de distribución aleatoria (visita 4); en las visitas 11 (semana 12), 17 (semana 36), y 21 (semana 52) durante el periodo de evaluación de seguridad.

El aluminio en suero se hizo en la visita de distribución aleatoria (visita 4) y en la visita 21 (semana 52).

20 El bicarbonato en suero se realizó en un laboratorio local y se hizo en la visita de distribución aleatoria (visita 4); en las visitas 11 (semana 12), 14 (semana 24), 17 (semana 36), 20 (semana 48) y 21 (semana 52) durante el periodo de evaluación de seguridad; y en la visita 25 (semana 56) del periodo de evaluación de eficacia.

Excepto para el bicarbonato en suero, que se recogió y se midió de forma local, todos los análisis de laboratorio se llevaron a cabo mediante Spectra Clinical Research, Rockleigh, NJ, EE.UU.

Consideraciones estadísticas: eficacia

25 A menos que se afirme otra cosa, todas las hipótesis se probaron a un nivel de significancia de 2 lados de 0,05 y el intervalo de confianza al 95% fue de dos lados. Todos los análisis se realizaron usando SAS versión 9.

Antes del cierre de la base de datos, se completó un detallado Plan de análisis estadístico (PAE) y se puso en un archivo. El plan de análisis de datos contenía una explicación más completa que la descrita después de la metodología usada en los análisis estadísticos. El plan de análisis de datos también contenía las reglas y convenciones del manejo de datos usados para realizar los análisis, y el procedimiento usado para tener en cuenta los datos perdidos.

30 Las tabulaciones de los compendios presentaron el número de observaciones, media, desviación estándar, mediana, mínimo, máximo, y percentiles apropiados para las variables continuas, y el número y porcentaje por categoría para los datos categóricos. Los compendios presentan datos por brazo de tratamiento y el total, si es apropiado. Los listados de datos incluyen todos los datos de eficacia y seguridad disponibles.

35 Los análisis de eficacia se basaron en la población del análisis completo (AC) que consistió en todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de la medicación de estudio y proporcionó el punto de partida y al menos una evaluación de eficacia posterior al punto de partida. Los análisis de seguridad se basaron en la población de seguridad que era coherente con todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de la medicación de estudio.

40 Hubo dos únicas y distintas evaluaciones de punto de partida. El punto de partida para el periodo de evaluación de seguridad fue la visita de distribución aleatoria (visita 4) y se definió como "punto de partida de la semana 0". El punto de partida para el periodo de evaluación de eficacia fue la última visita del periodo de evaluación de seguridad (visita 21, semana 52) y se definió como "punto de partida del estudio".

45 El resultado de eficacia principal de este ensayo fue el efecto del citrato férrico frente a placebo en el cambio en el fósforo en suero a partir del punto de partida del estudio (visita 21, semana 52) al final del periodo de evaluación de eficacia (visita 25, semana 56). La variable de eficacia principal se analizó por medio del modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida del estudio como la covariable. Las diferencias entre tratamientos se estimaron y se presentaron intervalos de confianza al 95% de dos lados para las diferencias.

Los puntos finales secundarios para este ensayo incluyen los siguientes:

1. Cambio desde el punto de partida en la ferritina a la semana 52

50 Cambio desde el punto de partida en la ferritina a la semana 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo), y el punto de partida (covariable). Un análisis de sensibilidad se realizará usando el método MMRM.

2. Cambio desde el punto de partida en TSAT a la semana 52

Cambio desde el punto de partida en TSAT a la semana 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable). Un análisis de sensibilidad se realizará usando el método MMRM.

5 3. Uso acumulativo de hierro IV durante 52 semanas

La entrada de hierro IV acumulativa desde la distribución aleatoria a la semana 52 se comparará entre los grupos de tratamiento. Esta variable se analizará de forma similar a la variable de eficacia principal usando el método ANCOVA. Se presentarán los intervalos de confianza al 95% de dos lados de las diferencias de tratamiento para todas las comparaciones anteriores.

10 4. Uso acumulativo de EPO (AEE) durante 52 semanas

La EPO (AEE) acumulativa administrada desde la distribución aleatoria a la semana 52 se comparará entre los grupos de tratamiento. Esta variable se analizará de forma similar a la variable de eficacia principal usando el método ANCOVA. Se presentarán los intervalos de confianza al 95% de dos lados de las diferencias de tratamiento para todas las comparaciones anteriores.

15 Se analizarán las diferencias de tratamiento entre el citrato férrico y todos los aglutinantes de control activo además de las diferencias entre el citrato férrico y el carbonato de sevelamer como un agente único en la semana 12 (visita 11) en términos de cambio desde el punto de partida de la visita 4 en el fósforo en suero, producto de fósforo por calcio, y en el calcio en suero. Estas variables se analizarán usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida de la visita 4 (covariable). Un análisis que usa el método MMRM se dirigirá como un análisis de sensibilidad. Se derivarán las estimaciones de media de mínimos cuadrados de los efectos del tratamiento además de los intervalos de confianza (IC) al 95% de dos lados de los efectos del tratamiento. No se reivindicará inferioridad si la cota inferior del intervalo de confianza al 95% de dos lados de la diferencia de tratamiento está dentro del 20% de la media de mínimos cuadrados del control.

20 5. Porcentaje de pacientes que consiguen el objetivo de fósforo

25 1. Porcentaje de pacientes que consiguen el objetivo de fósforo ($\leq 5,5$ mg/dL) en las semanas 12, 24, 36, 48, 52 y 56 – Estas variables se analizarán por medio de pruebas de chi-cuadrado. Se estimarán las diferencias entre tratamientos en los porcentajes y se calcularán los intervalos de confianza al 95% de dos lados para las diferencias usando la aproximación normal sin corrección de continuidad.

30 2. Porcentaje de pacientes que consiguen el objetivo de fósforo ($\leq 5,5$ mg/dL) en la semana 56 para pacientes que permanecen en la medicación de estudio durante el periodo de evaluación de eficacia de cuatro semanas – Estas variables se analizarán por medio de pruebas chi-cuadrado. Se estimarán las diferencias entre tratamientos en los porcentajes y se calcularán los intervalos de confianza al 95% de dos lados usando la aproximación normal sin corrección de continuidad.

35 3. Porcentaje de pacientes que obtienen un fósforo en suero $\geq 9,0$ mg/dL en cualquier momento durante el periodo de evaluación de eficacia de cuatro semanas – Estas variables se analizarán por medio de pruebas chi-cuadrado. Se estimarán las diferencias entre tratamientos en los porcentajes y se calcularán los intervalos de confianza al 95% de dos lados para las diferencias usando una aproximación normal sin corrección de continuidad.

6. Cambio en la concentración de fósforo en suero

40 1. Cambio en la concentración de fósforo en suero en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).

7. Cambio en otras medidas de laboratorio

45 1. Cambio en la concentración de calcio en suero en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).

2. Cambio en la ferritina y TSAT en las semanas 12, 24, 36 y 48 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).

50 3. Cambio en el hierro en suero y CTFH en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).

4. Cambio en el producto Ca x P en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).
- 5 5. Cambio en iPTH en las semanas 12, 36, 52 y 56 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).
- 10 6. Cambio en 25-dihidroxi-vitamina D3, vitamina A, vitamina B-12, vitamina E, vitamina K y ácido fólico en suero en las semanas 12, 36 y 52 en comparación con el punto de partida (Visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).
- 15 7. Cambio en la concentración de bicarbonato en suero en las semanas 12, 36 y 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).
8. Cambio en la entrada de hierro IV en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).
9. Cambio en el uso de la EPO (AEE) administrada en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).
- 20 10. Cambio en el uso de la suplementación de vitamina D (y sus análogos) y Sensipar (cinacalcet) en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 en comparación con el punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y punto de partida (covariable).
- 25 11. Cambio en LDL, HDL y triglicéridos en las semanas 12, 36 y 52 en comparación al punto de partida (visita 4). Esta variable se analizará usando la metodología LOCF. Se empleará ANCOVA. El modelo incluirá el tratamiento (efecto fijo) y el punto de partida (covariable).

Consideraciones estadísticas: seguridad

30 Se evaluó la seguridad grabando y monitorizando los sucesos adversos, el uso de medicación simultánea, los exámenes físicos, y la sangre secuencial mediante la asignación del tratamiento. Las tasas de sucesos adversos se compilaron en general y por clase de sistema orgánico, término preferido, severidad, y relación sospechada con el fármaco de estudio mediante la asignación de tratamiento. Los SA se compilaron para el periodo de reposo farmacológico, periodo de evaluación de seguridad y periodo de evaluación de eficacia de forma separada por asignación de tratamiento. Los cambios desde el punto de partida en los parámetros de laboratorio con el tiempo se compilaron mediante la asignación de tratamiento.

Consideraciones estadísticas: potencia

35 Aproximadamente 434 pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en una relación 2:1 a citrato férrico (aproximadamente 288 pacientes) o control activo (aproximadamente 146 pacientes), para ser tratados durante el periodo de evaluación de seguridad. Este tamaño de muestra proporcionó al menos el 90% de potencia para detectar una diferencia de tratamiento entre el citrato férrico y el placebo a un nivel de significancia del 5%, asumiendo que la diferencia de tratamiento es 1,2 y la desviación estándar normal es 2.

40 Resultados

Compendio de las diferencias de tratamiento en fósforo en suero, producto de fósforo por calcio y cambio de calcio en suero a partir del punto de partida de estudio en la semana 12 entre citrato férrico y carbonato de sevelamer como un único agente (método ANCOVA), población de análisis completa – mostrado en la Tabla 12:

Tabla 12:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Carbonato de sevelamer en el periodo de evaluación de seguridad (N=73)	Diferencias de tratamiento [1]
Fósforo (mg/dL)			
Punto de partida			
N	277	72	

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Carbonato de sevelamer en el periodo de evaluación de seguridad (N=73)	Diferencias de tratamiento [1]
Media (DE)	7,39 (1,557)	7,51 (1,633)	
Mediana	7,20	7,40	
(Mín., Máx.)	(2,7, 12,3)	(4,3, 12,9)	
Semana 12			
N	277	72	
Media (DE)	5,38 (1,374)	5,23 (1,713)	
Mediana	5,10	5,00	
(Mín., Máx.)	(2,4, 9,9)	(2,5, 14,1)	
Semana 12 Cambio desde el punto de partida			
N	277	72	
Media (DE)	-2,01 (1,887)	-2,28 (2,169)	
Mediana	-2,00	-2,45	
(Mín., Máx.)	(-7,6, 4,6)	(-8,9, 6,7)	
IC al 95%	(5,21, 5,55)	(4,89, 5,55)	(-0,21, 0,54)
Media de MC (EE)	5,38 (0,09)	5,22 (0,17)	0,16 (0,19)
p-valor			0,3900
Producto de calcio y fósforo			
Punto de partida			
N	277	72	
Media (DE)	65,4075 (15,47697)	68,0872 (16,29263)	
Mediana	62,7000	66,2700	
(Mín., Máx.)	(25,920, 123,210)	(36,660, 123,840)	
Semana 12			
N	277	72	
Media (DE)	48,8440 (12,93765)	48,0251 (14,36518)	
Mediana	47,5000	46,2800	
(Mín., Máx.)	(20,440, 92,650)	(22,500, 109,980)	
Semana 12 Cambio desde el punto de partida			
N	277	72	
Media (DE)	-16,5635 (16,97535)	-20,0621 (19,17393)	
Mediana	-16,7400	-19,8500	
(Mín., Máx.)	(-78,660, 42,700)	(-86,200, 46,340)	
IC al 95%	(47,47, 50,48)	(44,57, 50,48)	(-1,87, 4,77)
Media de MC (EE)	48,97 (0,77)	47,52 (1,50)	1,45 (1,69)

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Carbonato de sevelamer en el periodo de evaluación de seguridad (N=73)	Diferencias de tratamiento [1]
p-valor			0,3903
Calcio (mg/dL)			
Punto de partida			
N	278	72	
Media (DE)	8,843 (0,8048)	9,056 (0,7291)	
Mediana	8,900	9,150	
(Mín., Máx.)	(6,30, 11,10)	(6,70, 10,30)	
Semana 12			
N	278	72	
Media (DE)	9,089 (0,7568)	9,231 (0,7210)	
Mediana	9,100	9,400	
(Mín., Máx.)	(6,30, 12,00)	(7,00, 10,60)	
Semana 12 Cambio desde el punto de partida			
N	278	72	
Media (DE)	0,245 (0,7486)	0,175 (0,7509)	
Mediana	0,200	0,100	
(Mín., Máx.)	(-2,80, 3,00)	(-1,50, 2,30)	
IC al 95%	(9,04, 9,19)	(9,00, 9,29)	(-0,20, 0,13)
Media de MC (EE)	9,11 (0,04)	9,15 (0,08)	-0,04 (0,08)
p-valor			0,6765

Nota: [1] La diferencia de tratamiento de Media de MC y p-valor para el cambio en fósforo, Ca x P y Ca en suero se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida el día 0 como la covariable.

5 Las diferencias entre tratamientos se calculan como Media de MC (KRX-0502) – Media de MC (Control). Solo se incluyeron los sujetos con observaciones tanto del punto de partida como después del punto de partida para el parámetro de interés.

Compendio de los valores medios de fósforo en suero en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 y el cambio desde el punto de partida de estudio por tratamiento (método ANCOVA), población de análisis completa – mostrado en la Tabla 13:

Tabla 13:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Día 0 Punto de partida			
N	277	144	
Media (DE)	7,39 (1,557)	7,55 (1,750)	
Mediana	7,20	7,40	
(Mín., Máx.)	(2,7, 12,3)	(4,3, 12,9)	

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Semana 12			
N	277	144	
Media (DE)	5,38 (1,374)	5,34 (1,652)	
Mediana	5,10	5,05	
(Mín., Máx.)	(2,4, 9,9)	(2,5, 14,1)	
Semana 12 Cambio desde el punto de partida			
N	277	144	
Media (DE)	-2,01 (1,887)	-2,21 (2,086)	
Mediana	-2,00	-2,25	
(Mín., Máx.)	(-7,6, 4,6)	(-8,9, 6,7)	
IC del 95%	(5,22, 5,56)	(5,08, 5,56)	(-0,23, 0,36)
Media de MC (EE)	5,39 (0,09)	5,32 (0,12)	0,07 (0,15)
p-valor			0,6594
Semana 24			
N	277	144	
Media (DE)	5,24 (1,455)	5,49 (1,536)	
Mediana	5,10	5,30	
(Mín., Máx.)	(1,3, 10,7)	(2,0, 14,1)	
Semana 24 Cambio desde el punto de partida			
N	277	144	
Media (DE)	-2,14 (1,844)	-2,06 (2,125)	
Mediana	-2,10	-2,00	
(Mín., Máx.)	(-7,5, 3,9)	(-8,4, 6,7)	
IC del 95%	(5,08, 5,43)	(5,23, 5,71)	(-0,51, 0,08)
Media de MC (EE)	5,26 (0,09)	5,47 (0,12)	-0,21 (0,15)
p-valor			0,1510
Semana 36			
N	277	144	
Media (DE)	5,22 (1,348)	5,32 (1,557)	
Mediana	5,10	5,10	
(Mín., Máx.)	(1,1, 9,5)	(2,2, 14,1)	
Semana 36 Cambio desde el punto de partida			
N	277	144	
Media (DE)	-2,16 (1,748)	-2,24 (2,037)	

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Mediana	-2,10	-2,10	
(Mín., Máx.)	(-7,4, 3,2)	(-8,1, 6,7)	
IC al 95%	(5,08, 5,40)	(5,07, 5,52)	(-0,33, 0,22)
Media de MC (EE)	5,24 (0,08)	5,29 (0,11)	-0,05 (0,14)
p-valor			0,7075
Semana 48			
N	277	144	
Media (DE)	5,32 (1,468)	5,48 (1,563)	
Mediana	5,20	5,35	
(Mín., Máx.)	(2,2, 10,8)	(2,2, 14,1)	
Semana 48 Cambio desde el punto de partida			
N	277	144	
Media (DE)	-2,07 (1,828)	-2,07 (2,036)	
Mediana	-2,10	-1,90	
(Mín., Máx.)	(-8,4, 4,6)	(-7,8, 6,7)	
IC del 95%	(5,16, 5,50)	(5,22, 5,69)	(-0,42, 0,17)
Media de MC (EE)	5,33 (0,09)	5,46 (0,12)	-0,12 (0,15)
p-valor			0,4086
Semana 52			
N	277	144	
Media (DE)	5,32 (1,437)	5,36 (1,572)	
Mediana	5,20	5,10	
(Mín., Máx.)	(1,1, 10,7)	(2,6, 14,1)	
Semana 52 Cambio desde el punto de partida			
N	277	144	
Media (DE)	-2,06 (1,834)	-2,19 (2,220)	
Mediana	-2,20	-2,10	
(Mín., Máx.)	(-7,1, 3,7)	(-9,8, 6,7)	
IC del 95%	(5,16, 5,51)	(5,10, 5,58)	(-0,30, 0,29)
Media de MC (EE)	5,33 (0,09)	5,34 (0,12)	-0,01 (0,15)
p-valor			0,9696

Nota: [1] La diferencia de tratamiento de Media de MC y p-valor para el cambio en ferritina se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida del día 0 como la covariable. Las diferencias entre tratamientos se calculan como Media de MC (KRX-0502) – Media de MC (Control).

5 Solo se incluyeron sujetos con observaciones tanto de un punto de partida como de después del punto de partida para el parámetro de interés.

ES 2 796 254 T3

Compendio de los valores medios de fósforo en suero y el cambio desde el punto de partida de la semana 52 por tratamiento y visita durante el periodo de evaluación de eficacia (método ANCOVA), población de análisis completa – mostrado en la Tabla 14:

Tabla 14:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de eficacia (N=92)	Placebo en el periodo de evaluación de eficacia (N=91)	Diferencias de tratamiento [1]
Semana 52 Punto de partida			
N	85	82	
Media (DE)	5,16 (1,259)	5,25 (1,475)	
Mediana	5,10	5,30	
(Mín., Máx.)	(2,2, 8,7)	(1,1, 8,8)	
Semana 53			
N	76	79	
Media (DE)	4,90 (1,152)	6,66 (1,611)	
Mediana	4,95	6,50	
(Mín., Máx.)	(2,0, 7,7)	(2,4, 10,6)	
Semana 53 Cambio desde el punto de partida			
N	76	79	
Media (DE)	-0,31 (1,432)	1,39 (1,626)	
Mediana	-0,30	1,30	
(Mín., Máx.)	(-4,6, 2,9)	(-2,1, 5,5)	
IC del 95%	(4,62, 5,21)	(6,36, 6,94)	(-2,15, -1,32)
Media de MC (EE)	4,92 (0,15)	6,65 (0,15)	-1,73 (0,21)
p-valor			<0,0001
Semana 54			
N	84	81	
Media (DE)	4,78 (1,309)	6,91 (1,724)	
Mediana	4,70	6,80	
(Mín., Máx.)	(2,1, 8,9)	(3,4, 10,6)	
Semana 54 Cambio desde el punto de partida			
N	84	81	
Media (DE)	-0,36 (1,404)	1,65 (1,847)	
Mediana	-0,40	1,60	
(Mín., Máx.)	(-3,9, 3,8)	(-2,3, 6,5)	
IC del 95%	(4,50, 5,11)	(6,57, 7,20)	(-2,52, -1,64)
Media de MC (EE)	4,80 (0,16)	6,88 (0,16)	-2,08 (0,22)
p-valor			<0,0001

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de eficacia (N=92)	Placebo en el periodo de evaluación de eficacia (N=91)	Diferencias de tratamiento [1]
Semana 55			
N	85	82	
Media (DE)	4,75 (1,237)	6,96 (1,808)	
Mediana	4,60	7,00	
(Mín., Máx.)	(2,8, 9,5)	(2,7, 10,6)	
Semana 55 Cambio desde el punto de partida			
N	85	82	
Media (DE)	-0,41 (1,444)	1,71 (1,967)	
Mediana	-0,50	1,85	
(Mín., Máx.)	(-3,2, 4,6)	(-2,6, 6,5)	
IC del 95%	(4,45, 5,08)	(6,62, 7,26)	(-2,63, -1,73)
Media de MC (EE)	4,76 (0,16)	6,94 (0,16)	-2,18 (0,23)
p-valor			<0,0001
Semana 56			
N	85	82	
Media (DE)	4,92 (1,323)	7,24 (1,812)	
Mediana	4,60	7,25	
(Mín., Máx.)	(2,3, 9,5)	(3,0, 10,6)	
Semana 56 Cambio desde el punto de partida			
N	85	82	
Media (DE)	-0,23 (1,484)	1,99 (1,979)	
Mediana	-0,50	2,20	
(Mín., Máx.)	(-2,9, 4,6)	(-2,7, 6,5)	
IC del 95%	(4,62, 5,26)	(6,89, 7,55)	(-2,74, -1,82)
Media de MC (EE)	4,94 (0,16)	7,22 (0,17)	-2,28 (0,23)
p-valor			<0,0001

Nota: [1] La diferencia de tratamiento de Media de MC y p-valor para el cambio en el fósforo en suero se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida de la semana 52 como la covariable. Las diferencias entre tratamientos se calculan como la Media de MC (KRX-0502) – Media de MC (Placebo). Solo se incluyeron sujetos con observaciones tanto de un punto de partida como de después del punto de partida para los parámetros de interés.

5

Compendio de la ferritina media en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 y cambio desde el punto de partida de estudio por tratamiento (método ANCOVA), población de análisis completa – mostrado en la Tabla 15:

ES 2 796 254 T3

Tabla 15:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Día 0 Punto de partida			
N	249	134	
Media (DE)	595,00 (293,896)	615,76 (307,842)	
Mediana	587,00	574,00	
(Mín., Máx.)	(22,0, 1612,0)	(11,0, 1548,0)	
Semana 12			
N	243	134	
Media (DE)	751,19 (379,766)	656,68 (321,518)	
Mediana	718,00	646,50	
(Mín., Máx.)	(25,0, 2691,0)	(13,0, 1664,0)	
Semana 12 Cambio desde el punto de partida			
N	243	134	
Media (DE)	158,88 (283,314)	40,92 (273,201)	
Mediana	123,00	26,50	
(Mín., Máx.)	(-882,0, 1660,0)	(-794,0, 920,0)	
IC del 95%	(723,34, 792,15)	(598,46, 691,14)	(55,22, 170,68)
Media de MC (EE)	757,75 (17,50)	644,80 (23,57)	112,95 (29,36)
p-valor			0,0001
Semana 24			
N	247	134	
Media (DE)	846,90 (414,672)	658,44 (301,698)	
Mediana	830,00	675,00	
(Mín., Máx.)	(91,0, 2413,0)	(11,0, 1525,0)	
Semana 24 Cambio desde el punto de partida			
N	247	134	
Media (DE)	252,49 (326,299)	42,68 (291,868)	
Mediana	220,00	35,50	
(Mín., Máx.)	(-628,0, 1594,0)	(-997,0, 757,0)	
IC de 95%	(814,24, 890,79)	(596,11, 700,06)	(139,87, 269,00)
Media de MC (EE)	852,52 (19,47)	648,08 (26,43)	204,43 (32,84)
p-valor			<0,0001
Semana 36			
N	247	134	
Media (DE)	863,18 (444,094)	635,96 (326,652)	

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Mediana	818,00	612,00	
(Mín., Máx.)	(51,0, 3181,0)	(13,0, 2080,0)	
Semana 36 Cambio desde el punto de partida			
N	247	134	
Media (DE)	268,77 (391,292)	20,20 (328,820)	
Mediana	223,00	11,00	
(Mín., Máx.)	(-754,0, 2193,0)	(-958,0, 1589,0)	
IC al 95%	(823,50, 912,72)	(566,30, 687,45)	(165,99, 316,49)
Media de MC (EE)	868,11 (22,69)	626,87 (30,81)	241,24 (38,27)
p-valor			<0,0001
Semana 48			
N	247	134	
Media (DE)	882,10 (461,772)	626,63 (353,836)	
Mediana	850,00	597,00	
(Mín., Máx.)	(44,0, 3188,0)	(84,0, 1784,0)	
Semana 48 Cambio desde el punto de partida			
N	247	134	
Media (DE)	287,69 (395,752)	10,87 (352,066)	
Mediana	233,00	13,50	
(Mín., Máx.)	(-667,0, 2032,0)	(-1184,0, 1409,0)	
IC de 95%	(840,95, 933,86)	(553,76, 679,93)	(192,20, 348,93)
Media de MC (EE)	887,41 (23,63)	616,85 (32,08)	270,56 (39,85)
p-valor			<0,0001
Semana 52			
N	249	134	
Media (DE)	897,12 (485,296)	625,30 (359,018)	
Mediana	858,00	576,00	
(Mín., Máx.)	(44,0, 3144,0)	(33,0, 1789,0)	
Semana 52 Cambio desde el punto de partida			
N	249	134	
Media (DE)	302,11 (435,183)	9,54 (360,411)	
Mediana	224,00	21,50	
(Mín., Máx.)	(-785,0, 2032,0)	(-1165,0, 1409,0)	
IC del 95%	(852,25, 951,66)	(548,54, 684,08)	(201,58, 369,71)

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Media de MC (EE)	901,95 (25,28)	616,31 (34,47)	285,65 (42,76)
p-valor			<0,0001

Nota: [1] La diferencia de tratamiento de Media de MC y p-valor para el cambio en la ferritina se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida del día 0 como la covariable. Las diferencias entre tratamientos se calculan como Media de MC (KRX-0502) – Media de MC (Placebo).

5 Solo se incluyeron sujetos con observaciones tanto de un punto de partida como de después del punto de partida para el parámetro de interés.

Compendio de la TSAT media en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 y el cambio desde el punto de partida de estudio por tratamiento (método ANCOVA), población de análisis completa – mostrado en la Tabla 16:

Tabla 16:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Día 0 Punto de partida			
N	244	131	
Media (DE)	31,0 (10,99)	31,0 (11,75)	
Mediana	29,5	29,0	
(Mín., Máx.)	(10, 83)	(10, 73)	
Semana 12			
N	238	131	
Media (DE)	40,2 (16,00)	31,4 (12,13)	
Mediana	37,0	29,0	
(Mín., Máx.)	(12, 85)	(10, 79)	
Semana 12 Cambio desde el punto de partida			
N	238	131	
Media (DE)	9,2 (17,95)	0,5 (15,91)	
Mediana	7,0	1,0	
(Mín., Máx.)	(-61, 62)	(-54, 51)	
IC del 95%	(38,31, 42,03)	(28,92, 33,94)	(5,61, 11,87)
Media de MC (EE)	40,17 (0,95)	31,43 (1,28)	8,74 (1,59)
p-valor			<0,0001
Semana 24			
N	242	131	
Media (DE)	39,9 (15,52)	31,6 (11,96)	
Mediana	38,0	29,0	
(Mín., Máx.)	(13, 92)	(11, 79)	
Semana 24 Cambio desde el punto de partida			

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
N	242	131	
Media (DE)	8,9 (17,49)	0,6 (15,40)	
Mediana	7,0	0,0	
(Mín., Máx.)	(-43, 63)	(-52, 49)	
IC del 95%	(38,11, 41,70)	(29,18, 34,06)	(5,25, 11,31)
Media de MC (EE)	39,90 (0,91)	31,62 (1,24)	8,28 (1,54)
p-valor			<0,0001
Semana 36			
N	242	131	
Media (DE)	39,8 (15,66)	30,4 (10,88)	
Mediana	37,0	28,0	
(Mín., Máx.)	(14, 86)	(13, 67)	
Semana 36 Cambio desde el punto de partida			
N	242	131	
Media (DE)	8,8 (17,47)	-0,6 (14,99)	
Mediana	7,0	-1,0	
(Mín., Máx.)	(-57, 63)	(-45, 49)	
IC del 95%	(38,03, 41,57)	(27,95, 32,76)	(6,45, 12,43)
Media de MC (EE)	39,80 (0,90)	30,36 (1,22)	9,44 (1,52)
p-valor			<0,0001
Semana 48			
N	242	131	
Media (DE)	40,6 (16,94)	29,4 (10,71)	
Mediana	38,0	28,0	
(Mín., Máx.)	(13, 86)	(10, 74)	
Semana 48 Cambio desde el punto de partida			
N	242	131	
Media (DE)	9,6 (19,25)	-1,5 (14,48)	
Mediana	7,0	-2,0	
(Mín., Máx.)	(-45, 67)	(-48, 42)	
IC del 95%	(38,71, 42,49)	(26,85, 32,00)	(7,98, 14,37)
Media de MC (EE)	40,60 (0,96)	29,43 (1,31)	11,17 (1,62)
p-valor			<0,0001
Semana 52			

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
N	244	131	
Media (DE)	39,4 (16,81)	29,7 (11,49)	
Mediana	35,0	28,0	
(Mín., Máx.)	(7, 88)	(10, 72)	
Semana 52 Cambio desde el punto de partida			
N	244	131	
Media (DE)	8,3 (17,97)	-1,3 (14,94)	
Mediana	6,0	0,0	
(Mín., Máx.)	(-60, 62)	(-53, 43)	
IC del 95%	(37,48, 41,23)	(27,14, 32,25)	(6,49, 12,83)
Media de MC (EE)	39,35 (0,95)	29,69 (1,30)	9,66 (1,61)
p-valor			<0,0001

Nota: [1] La diferencia de tratamiento de Media de MC y p-valor para el cambio en la ferritina se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida del día 0 como la covariable. Las diferencias entre tratamientos se calculan como la Media de MC (KRX-0502) – Media de MC (Control).

5 Solo se incluyeron los sujetos con observaciones tanto de un punto de partida como de después del punto de partida para el parámetro de interés.

Compendio de la hemoglobina media en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 y el cambio desde el punto de partida de estudio por tratamiento (método ANCOVA), población de análisis completa – mostrado en la Tabla 17:

Tabla 17:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Día 0 Punto de partida			
N	244	130	
Media (DE)	11,61 (1,213)	11,72 (1,265)	
Mediana	11,45	11,70	
(Mín., Máx.)	(8,7, 15,8)	(8,7, 15,7)	
Semana 12			
N	231	128	
Media (DE)	11,82 (1,375)	11,55 (1,268)	
Mediana	11,70	11,60	
(Mín., Máx.)	(7,5, 17,4)	(6,7, 14,5)	
Semana 12 Cambio desde el punto de partida			
N	231	128	
Media (DE)	0,19 (1,397)	-0,16 (1,522)	
Mediana	0,10	-0,05	

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
(Mín., Máx.)	(-4,6, 4,0)	(-4,3, 3,5)	
IC del 95%	(11,67, 11,99)	(11,31, 11,75)	(0,03, 0,57)
Media de MC (EE)	11,83 (0,08)	11,53 (0,11)	0,30 (0,14)
p-valor			0,0291
Semana 24			
N	241	130	
Media (DE)	11,55 (1,401)	11,47 (1,165)	
Mediana	11,30	11,40	
(Mín., Máx.)	(6,6, 17,3)	(9,2, 15,4)	
Semana 24 Cambio desde el punto de partida			
N	241	130	
Media (DE)	-0,08 (1,405)	-0,25 (1,394)	
Mediana	-0,10	-0,30	
(Mín., Máx.)	(-6,3, 3,8)	(-2,9, 3,5)	
IC del 95%	(11,41, 11,72)	(11,23, 11,65)	(-0,14, 0,38)
Media de MC (EE)	11,56 (0,08)	11,44 (0,11)	0,12 (0,13)
p-valor			0,3756
Semana 36			
N	241	130	
Media (DE)	11,54 (1,432)	11,31 (1,205)	
Mediana	11,20	11,20	
(Mín., Máx.)	(8,6, 17,4)	(8,9, 14,9)	
Semana 36 Cambio desde el punto de partida			
N	241	130	
Media (DE)	-0,08 (1,359)	-0,41 (1,577)	
Mediana	-0,10	-0,50	
(Mín., Máx.)	(-5,1, 3,9)	(-3,8, 4,6)	
IC del 95%	(11,39, 11,71)	(11,06, 11,50)	(0,00, 0,54)
Media de MC (EE)	11,55 (0,08)	11,28 (0,11)	0,27 (0,14)
p-valor			0,0482
Semana 48			
N	241	130	
Media (DE)	11,50 (1,502)	11,25 (1,296)	
Mediana	11,20	11,10	

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
(Mín., Máx.)	(6,7, 18,2)	(7,9, 16,1)	
Semana 48 Cambio desde el punto de partida			
N	241	130	
Media (DE)	-0,12 (1,395)	-0,47 (1,498)	
Mediana	-0,20	-0,30	
(Mín., Máx.)	(-4,8, 4,9)	(-4,2, 3,5)	
IC del 95%	(11,35, 11,68)	(10,99, 11,44)	(0,03, 0,58)
Media de MC (EE)	11,52 (0,08)	11,21 (0,11)	0,30 (0,14)
p-valor			0,0322
Semana 52			
N	244	130	
Media (DE)	11,42 (1,474)	11,11 (1,403)	
Mediana	11,20	11,00	
(Mín., Máx.)	(8,3, 16,6)	(7,1, 15,3)	
Semana 52 Cambio desde el punto de partida			
N	244	130	
Media (DE)	-0,20 (1,326)	-0,61 (1,581)	
Mediana	-0,20	-0,60	
(Mín., Máx.)	(-3,9, 3,7)	(-4,9, 4,6)	
IC del 95%	(11,27, 11,60)	(10,85, 11,30)	(0,09, 0,64)
Media de MC (EE)	11,44 (0,08)	11,07 (0,11)	0,36 (0,14)
p-valor			0,0105

Nota: [1] La diferencia de tratamiento de Media de MC y p-valor para el cambio en la ferritina se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida del día 0 como la covariable. Las diferencias entre tratamientos se calculan como la Media de MC (KRX-0502) – Media de MC (Control).

5 Solo se incluyeron los sujetos con observaciones tanto de un punto de partida como de después del punto de partida para el parámetro de interés.

Compendio de la concentración media de bicarbonato en suero en las semanas 12, 24, 36, 48 y 52 y el cambio desde el punto de partida de estudio por tratamiento (método ANCOVA), población de análisis completa – mostrado en la Tabla 18:

10 Tabla 18:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Día 0 Punto de partida			
N	214	117	

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Media (DE)	23,92 (3,408)	23,65 (3,393)	
Mediana	24,00	23,00	
(Mín., Máx.)	(13,0, 34,0)	(11,0, 32,0)	
Semana 12			
N	190	101	
Media (DE)	25,63 (3,358)	26,25 (3,481)	
Mediana	25,00	26,00	
(Mín., Máx.)	(15,0, 36,0)	(16,0, 34,0)	
Semana 12 Cambio desde el punto de partida			
N	190	101	
Media (DE)	1,57 (3,364)	2,41 (3,813)	
Mediana	1,05	2,00	
(Mín., Máx.)	(-7,0, 13,0)	(-10,0, 14,0)	
IC del 95%	(25,17, 26,03)	(25,73, 26,91)	(-1,45, 0,01)
Media de MC (EE)	25,60 (0,22)	26,32 (0,30)	-0,72 (0,37)
p-valor			0,0522
Semana 24			
N	200	113	
Media (DE)	25,39 (3,424)	25,66 (3,953)	
Mediana	25,45	26,00	
(Mín., Máx.)	(16,0, 36,0)	(16,0, 34,0)	
Semana 24 Cambio desde el punto de partida			
N	200	113	
Media (DE)	1,48 (3,499)	1,99 (3,854)	
Mediana	1,00	2,00	
(Mín., Máx.)	(-13,0, 13,0)	(-6,0, 14,0)	
IC del 95%	(24,90, 25,79)	(25,15, 26,33)	(-1,13, 0,35)
Media de MC (EE)	25,35 (0,23)	25,74 (0,30)	-0,39 (0,38)
p-valor			0,2974
Semana 36			
N	212	117	
Media (DE)	25,27 (3,152)	25,29 (3,700)	
Mediana	25,00	25,00	
(Mín., Máx.)	(17,0, 33,0)	(17,0, 36,0)	

ES 2 796 254 T3

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Semana 36 Cambio desde el punto de partida			
N	212	117	
Media (DE)	1,36 (3,441)	1,64 (3,555)	
Mediana	1,00	1,00	
(Mín., Máx.)	(-10,0, 16,0)	(-7,0, 14,0)	
IC del 95%	(24,82, 25,62)	(24,83, 25,91)	(-0,82, 0,53)
Media de MC (EE)	25,22 (0,20)	25,37 (0,27)	-0,15 (0,34)
p-valor			0,6706
Semana 48			
N	212	117	
Media (DE)	24,81 (3,177)	25,24 (3,634)	
Mediana	25,00	25,20	
(Mín., Máx.)	(15,0, 33,0)	(15,0, 34,0)	
Semana 48 Cambio desde el punto de partida			
N	212	117	
Media (DE)	0,91 (3,614)	1,59 (4,081)	
Mediana	1,00	1,00	
(Mín., Máx.)	(-12,0, 14,0)	(-9,0, 14,0)	
IC del 95%	(24,36, 25,20)	(24,74, 25,87)	(-1,23, 0,18)
Media de MC (EE)	24,78 (0,21)	25,30 (0,29)	-0,52 (0,36)
p-valor			0,1458
Semana 52			
N	214	117	
Media (DE)	24,63 (4,049)	25,25 (3,871)	
Mediana	25,00	25,00	
(Mín., Máx.)	(-9,0, 33,0)	(15,0, 35,0)	
Semana 52 Cambio desde el punto de partida			
N	214	117	
Media (DE)	0,71 (4,369)	1,59 (4,668)	
Mediana	1,00	1,00	
(Mín., Máx.)	(-37,0, 15,0)	(-9,0, 14,0)	
IC del 95%	(24,08, 25,11)	(24,60, 26,00)	(-1,57, 0,16)
Media de MC (EE)	24,60 (0,26)	25,30 (0,36)	-0,70 (0,44)
p-valor			0,1117

Nota: [1] La diferencia de tratamiento de Media de MC y p-valor para el cambio en la ferritina se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo y el punto de partida del día 0 como la covariable. Las diferencias entre tratamientos se calculan como la Media de MC (KRX-0502) – Media de MC (Control).

5 Solo se incluyeron los sujetos con observaciones tanto de un punto de partida como de después del punto de partida para el parámetro de interés.

Compendio de la entrada de hierro IV acumulativa a la semana 52 por tratamiento, población de análisis completa, Método 1 para manejar las dosis superpuestas – mostrado en la Tabla 19:

Tabla 19:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Entrada de hierro IV diaria promedio basada en la entrada de hierro IV acumulativa a la semana 52 (visita 4 – 21) [2,3]			
N	278	138	
Media (DE)	2,96 (4,260)	4,86 (4,374)	
Mediana	1,86	3,84	
(Mín., Máx.)	(0,0, 44,3)	(0,0, 24,2)	
p-valor [4]			<0,0001

10 Nota: [1] La diferencia de tratamiento de media de MC y p-valor para la entrada de hierro IV acumulativa se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo. Las diferencias entre tratamientos se calculan como la media de MC (KRX-0502) – media de MC (control).

Nota: [2] La entrada de hierro IV diaria promedio en base a la entrada de hierro IV acumulativa a la semana 52 se calcula como la entrada de hierro IV acumulativa total dividido por el número total de días en el fármaco de estudio.

15 Nota: [3] El método 1 para manejar las dosis superpuestas es el siguiente: para la superposición las dosis se prorratearán en base a los días para incluir solo una dosis para el periodo de tiempo en el fármaco de estudio durante el periodo de evaluación de seguridad.

Nota: [4] En el caso donde los supuestos básicos no se cumplen para ANCOVA, se usa la prueba de suma de rango de Wilcoxon para calcular el p-valor, y el IC y la media de MC se eliminan.

20 Compendio de EPO (AEE) acumulativa administrada a la semana 52 por tratamiento, población de análisis completa, método 1 para manejar las dosis superpuestas – mostrado en la Tabla 20:

Tabla 20:

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
Entrada de EPO (AEE) diaria promedio basada en la entrada de EPO (AEE) acumulativa a la semana 52 (visita 4 – 21) [2,3]			
N	280	141	
Media (DE)	1077,67 (1291,384)	1309,85 (1342,258)	
Mediana	724,24	993,46	
(Mín., Máx.)	(0,0, 11015,0)	(0,0, 8171,9)	

Estadísticas	KRX-0502 en el periodo de evaluación de seguridad (N=288)	Control en el periodo de evaluación de seguridad (N=146)	Diferencias de tratamiento [1]
p-valor [4]			0,0322

Nota: [1] La diferencia de tratamientos de media de MC y p-valor para la entrada de EPO (AEE) acumulativa se crea por medio de un modelo ANCOVA con el tratamiento como el efecto fijo. Las diferencias entre tratamientos se calculan como la media de MC (KRX-0502) – media de MC (control).

5 Nota: [2] La entrada de hierro IV diaria promedio en base a la entrada de EPO (AEE) acumulativa a la semana 52 se calcula como la entrada de EPO (AEE) acumulativa total dividido por el número total de días en el fármaco de estudio.

Nota: [3] El método 1 para manejar las dosis superpuestas es el siguiente: para la superposición las dosis se prorratearán en base a los días para incluir solo una dosis para el periodo de tiempo en el fármaco de estudio durante el periodo de evaluación de seguridad.

10 Nota: [4] En el caso donde los supuestos básicos no se cumplen para ANCOVA, se usa la prueba de suma de rango de Wilcoxon para calcular el p-valor, y el IC y la media de MC se eliminan.

Ejemplo 2

Un estudio de KRX-0502 (citrato férrico) en la gestión de fósforo en suero y la deficiencia de hierro en sujetos anémicos con enfermedad renal crónica en etapa III a V que no están en diálisis

15 Se realiza un ensayo clínico abierto, controlado por placebo, distribuido de forma aleatoria, multicentro, prueba de concepto, en fase 2.

20 El estudio dura aproximadamente de cinco a siete meses, con aproximadamente ocho a 12 semanas que están asignadas para el filtrado de sujetos, dos semanas para el reposo farmacológico de los sujetos de sus aglutinantes de fosfato actuales (si los toman), y 12 semanas asignadas para el tratamiento con el fármaco de estudio, que es o el citrato férrico descrito en la presente memoria, o placebo. Por propósitos de este ejemplo, el citrato férrico descrito en la presente memoria se denomina como KRX-0502 (citrato férrico).

Los objetivos del estudio son determinar la eficacia y seguridad de KRX-0502 (citrato férrico) en la gestión de fósforo en suero y la deficiencia de hierro en sujetos anémicos con enfermedad renal crónica (ERC) en etapa III a V no dependientes de diálisis.

25 Hasta aproximadamente 200 sujetos se filtraron para distribuir de forma aleatoria aproximadamente 140 sujetos. Los sujetos idóneos se distribuyeron de forma aleatoria en una relación 1:1 a KRX-0502 (citrato férrico) o placebo. Hay aproximadamente 70 sujetos distribuidos de forma aleatoria por brazo del tratamiento. La tasa de abandono durante el reposo farmacológico de dos semanas y los periodos de tratamiento de 12 semanas es aproximadamente 20% y por lo tanto aproximadamente 110 sujetos completan las 12 semanas de tratamiento con el fármaco de estudio (KRX-0502 (citrato férrico) o placebo). Hay aproximadamente 55 sujetos que completan las 12 semanas de tratamiento con el fármaco de estudio (KRX-0502 (citrato férrico) o placebo).

El ensayo consiste en tres periodos: filtrado, reposo farmacológico de dos semanas, y periodos de tratamiento de 12 semanas. Lleva aproximadamente de ocho a 12 semanas filtrar aproximadamente 200 sujetos en aproximadamente 10 a 15 sitios. El periodo de reposo farmacológico de dos semanas es solo para los sujetos que toman actualmente un aglutinante de fosfato.

35 El ensayo inscribe a dos tipos diferentes de sujetos con ERC en etapa III a V anémicos. Son como sigue: 1) sujetos con un fósforo en suero $\geq 4,5$ mg/dL y $< 6,0$ mg/dL que han fracasado con una dieta baja en fosfatos y no se han iniciado en ningún aglutinante de fosfato (sujetos de novo) y tienen un historial documentado de anemia; o 2) sujetos que están actualmente tomando aglutinantes de fosfato para gestionar su fósforo en suero y tienen un historial documentado de anemia. Los sujetos de novo no entran en un periodo de reposo farmacológico y los sujetos que toman actualmente aglutinantes de fosfato entran en un periodo de reposo farmacológico de dos semanas. Después de dos semanas de reposo farmacológico, estos sujetos tienen un fósforo en suero $\geq 4,5$ mg/dL y $< 6,0$ mg/dL para entrar en el periodo de tratamiento de 12 semanas.

La inscripción no está estratificada para los sujetos de novo frente a los sujetos que toman actualmente aglutinantes de fosfato.

45 Diseño del estudio/metodología

Este ensayo es un ensayo clínico de tres periodos que consiste en un periodo de filtrado, un periodo de reposo farmacológico de dos semanas, y un periodo de tratamiento de 12 semanas. Después de determinarse que un sujeto es idóneo para la inscripción, el sujeto se distribuye de forma aleatoria a o KRX-0502 (citrato férrico) o placebo. Los sujetos se distribuyeron de forma aleatoria en una relación 1:1 a o KRX-0502 (citrato férrico) o placebo.

- Los sujetos que toman actualmente un aglutinante de fosfato entran en un periodo de reposo farmacológico de dos semanas y, después de completar el periodo de reposo farmacológico de dos semanas, se distribuyen de forma aleatoria a o KRX-0502 (citrato férrico) o placebo. Los sujetos idóneos que no toman un aglutinante de fosfato comienzan inmediatamente en el fármaco de estudio (KRX-0502 (citrato férrico) o placebo). No hay un periodo de reposo farmacológico en esta población de estudio. Todos los sujetos tienen un fósforo en suero $\geq 4,5$ mg/dL para entrar en el periodo de tratamiento de 12 semanas.
- Después de comenzar el tratamiento con el fármaco de estudio (KRX-0502 (citrato férrico) o placebo), los sujetos se valoran para el objetivo terapéutico (fósforo en suero entre 3,0 a 4,0 mg/dL). Si un sujeto tiene un fósforo en suero $\geq 6,0$ mg/dL durante al menos dos visitas seguidas durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, el sujeto se considera un fallo del tratamiento, se para el fármaco de estudio y sale del estudio.
- El uso de hierro IV y agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE) no está permitido durante los periodos de reposo farmacológico de dos semanas y de tratamiento de 12 semanas. Si el nivel de hemoglobina de un sujeto (Hgb) es $< 9,0$ g/dL durante el reposo farmacológico de dos semanas, el sujeto es un fallo de filtrado. Si la Hgb del sujeto es $< 9,0$ g/dL durante al menos dos visitas seguidas durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, el sujeto se considera un fallo del tratamiento, se para el fármaco de estudio y sale del estudio.
- El fósforo en suero, calcio en suero, creatinina en suero (usada para estimar la tasa de filtración glomerular), factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) intacto, hormona paratiroidea intacta (iPTH) y varios parámetros hematológicos (ferritina, TSAT, capacidad de unión a hierro insaturado (UIBC), CTFH, hierro en suero, hematocrito (HCT) y Hgb) se determinan en el filtrado, durante el periodo de reposo farmacológico, antes de la administración del fármaco de estudio (KRX-0502 (citrato férrico) o placebo) en la visita 4 (semana 0) y semanalmente durante el periodo de tratamiento de 12 semanas.
- El fósforo en orina se determina antes de la administración del fármaco de estudio (KRX-0502 (citrato férrico) o placebo) en la visita 4 (semana 0), en la visita 7 (semana 4) y la visita 9 (semana 8) durante el periodo de tratamiento de 12 semanas y al final del periodo de tratamiento de 12 semanas (visita 11, semana 12).
- Los criterios de inclusión para este ensayo son como sigue:
1. Hombres y mujeres no embarazadas, que no están amamantando;
 2. Edad > 18 años;
 3. Sujetos con ERC en etapa III a V que no están en diálisis que han fracasado en una dieta baja en fosfatos para controlar el fósforo en suero y: (i) están tomando actualmente un aglutinante de fosfato para gestionar su fósforo en suero y tienen un fósforo en suero en el filtrado $> 2,5$ mg/dL y $< 6,0$ mg/dL, o (ii) no están tomando un aglutinante de fosfato y tienen un nivel de fósforo en suero en el filtrado $\geq 4,5$ mg/dL y $< 6,0$ mg/dL;
 4. Historial documentado de anemia;
 5. Ferritina en suero < 200 ng/mL y TSAT de 20%;
 6. Hemoglobina $> 9,5$ g/dL y $< 11,5$ g/dL;
 7. Tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 mL/min;
 8. Si están actualmente con un aglutinante de fosfato, estando dispuestos a dejar el (los) aglutinante(s) de fosfato actual(es), entran en un periodo de reposo farmacológico y se distribuyen de forma aleatoria a o KRX-0502 (citrato férrico) o placebo; y
 9. Estar dispuesto y ser capaz de dar el consentimiento informado.
- Los criterios de exclusión para este ensayo son como sigue:
1. Paratiroidectomía en los seis meses anteriores a la visita de filtrado (visita 0);
 2. Sangrado gastrointestinal sintomático en los tres meses anteriores a la visita de filtrado (visita 0) y enfermedad intestinal inflamatoria;
 3. En diálisis;
 4. Hierro IV administrado en los 60 días antes de la distribución aleatoria (visita 4, semana 0);
 5. Transfusión de sangre en los 60 días anteriores a la distribución aleatoria (visita 4, semana 0);
 6. Trasplante de riñón o comienzo de diálisis esperado dentro de los tres (3) meses desde la distribución aleatoria (visita 4, semana 0);

7. Causas de anemia distintas de deficiencia de hierro;
8. Hormona paratiroidea en suero >1000 pg/ml;
9. Historial de alergias a múltiples fármacos;
- 5 10. Historial de malignidad en los últimos cinco años (el cáncer de cuello de útero o de piel tratado puede permitirse, tras la aprobación);
11. Intolerancia previa al citrato férrico oral;
12. Necesidad absoluta de terapia oral de hierro;
13. Necesidad absoluta de vitamina C; sin embargo, están permitidas las multivitaminas (es decir, Centrum, Nephrocaps, Renaphro, etc.);
- 10 14. Necesidad absoluta de fármacos que contienen calcio, magnesio o aluminio con las comidas;
15. Trastorno psiquiátrico que interfiera con la capacidad del sujeto para cumplir con el protocolo de estudio;
16. Cirugía u hospitalización planeada durante el estudio (permitida la cirugía con acceso ambulatorio programada);
17. Cualquier otra condición médica que vuelva al sujeto incapaz o poco probable que complete el estudio o que interferiría con la óptima participación en el estudio o produciría riesgo significativo al sujeto;
- 15 18. Receta de cualquier fármaco en investigación dentro de 30 días desde la distribución aleatoria (visita 4, semana 0); y
19. Incapacidad para cooperar con el personal del estudio o historial de no cumplimiento.

Administración del fármaco de estudio

20 El KRX-0502 (citrato férrico) se suministra como cápsulas de 1 gramo de citrato férrico que contienen aproximadamente 210 mg de hierro férrico a los sujetos distribuidos de forma aleatoria a citrato férrico.

Se suministra el placebo correspondiente a los sujetos distribuidos de forma aleatoria al placebo.

25 Todos los sujetos se iniciaron en el fármaco de estudio con una dosis fija de KRX-0502 (citrato férrico) de 3 cápsulas por día (aproximadamente 3 gramos de citrato férrico como aproximadamente 630 mg de hierro férrico) o placebo (aproximadamente 3 cápsulas correspondientes por día). El nivel diana para el fósforo en suero es 3,0 a 4,0 mg/dL. Los sujetos se valoran como sigue:

1. Si el fósforo en suero es una diana (3,0 a 4,0 mg/dL), no se necesita ajuste en la dosis.
2. Si el fósforo en suero es <3,0 mg/dL, la dosis de KRX-0502 (citrato férrico) o placebo se disminuye en 1 cápsula por día y el fósforo en suero del sujeto se comprueba de nuevo en siete días.
- 30 3. Si el fósforo en suero es >4,0 mg/dL, la dosis de KRX-0502 (citrato férrico) o placebo se aumenta en 1 cápsula por día y el fósforo en suero del sujeto se comprueba de nuevo en siete días.

El número máximo de cápsulas de KRX-0502 (citrato férrico) o placebo por día es 12, o 12 g/día de citrato férrico. Si un sujeto tiene un fósforo en suero $\geq 6,0$ mg/dL durante al menos dos visitas seguidas durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, el sujeto se considera un fallo del tratamiento, se para el fármaco de estudio y sale del estudio.

35 Si la Hgb de un sujeto es <9,0 g/dL durante el reposo farmacológico de dos semanas, el sujeto es un fallo de filtrado. Si la Hgb del sujeto es <9,0 g/dL durante al menos dos visitas seguidas durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, el sujeto se considera un fallo de tratamiento, se para el fármaco de estudio y sale del estudio.

Los sujetos toman KRX-0502 (citrato férrico) o placebo oralmente con las comidas o tentempiés o dentro de una hora después de sus comidas o tentempiés. Se instruye a los sujetos para no tomar KRX-0502 (citrato férrico) o placebo si ha pasado más de una hora desde la ingestión de sus comidas o tentempiés.

40 Consideraciones estadísticas: eficacia

El cambio en los niveles de fósforo, ferritina y TSAT en suero desde el punto de partida al final del tratamiento después de 12 semanas son los puntos finales principales.

45 Este estudio demuestra que KRX-0502 (citrato férrico) es estadísticamente superior al placebo en la gestión del fósforo en suero y la deficiencia de hierro en sujetos con ERC en etapa III a V anémicos, que no están en diálisis, que necesitan aglutinantes de fosfato desde el punto de partida (visita 4, semana 0) hasta el punto final (visita 11, semana 12).

El cambio en el producto de calcio x fósforo, calcio en suero, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), fósforo en orina, niveles de bicarbonato, hierro en suero, UIBC, CTFH, iPTH, y factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) intacto desde el punto de partida (visita 4, semana 0) al final del tratamiento (visita 11, semana 12) se evalúan también como puntos finales secundarios.

5 Consideraciones estadísticas: tamaño de muestra

Se filtran hasta aproximadamente 200 sujetos para distribuir de forma aleatoria 140 sujetos. Los sujetos idóneos se distribuyen de forma aleatoria en una relación 1:1 a KRX-0502 (citrato férrico) o placebo. Hay aproximadamente 70 sujetos distribuidos de forma aleatoria por brazo de tratamiento. La tasa de abandono durante los periodos de reposo farmacológico de dos semanas y de tratamiento de 12 semanas es aproximadamente 20% y por lo tanto aproximadamente 110 sujetos completan las 12 semanas de tratamiento con el fármaco de estudio (KRX-0502 (citrato férrico) o placebo). Hay aproximadamente 55 sujetos que completan 12 semanas de tratamiento con fármaco de estudio (KRX-0502 (citrato férrico) o placebo).

El fósforo en suero final en la visita 11 (semana 12) es aproximadamente 4,3 mg/dL en el grupo de KRX-0502 (citrato férrico) y 4,6 mg/dL en el grupo tratado con placebo. La desviación estándar normal es aproximadamente 0,5 mg/dL. En base a estos parámetros, el ensayo tiene al menos 80% de potencia para detectar un diferencia entre los dos grupos (alfa = 0,05, dos lados).

El nivel de ferritina final en la visita 11 (semana 12) es aproximadamente 300 ng/mL en el grupo de KRX-0502 (citrato férrico) y 150 ng/mL en el grupo tratado con placebo. La desviación estándar normal es aproximadamente 75 ng/mL. En base a estos parámetros, el ensayo tiene al menos el 80% de potencia para detectar una diferencia entre los dos grupos (alfa = 0,05, dos lados).

El nivel de TSAT final en la visita 11 (semana 12) es aproximadamente 25% en el grupo de KRX-0502 (citrato férrico) y 17% en el grupo tratado con placebo. La desviación estándar normal es aproximadamente 5%. En base a estos parámetros, el ensayo tiene al menos 80% de potencia para detectar un diferencia entre los dos grupos (alfa = 0,05, dos lados).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido de citrato férrico para usar en un método para aumentar o mantener la concentración de hemoglobina en un paciente humano con enfermedad renal crónica (ERC) que no está en diálisis con anemia, en donde el método comprende administrar de forma oral uno o más comprimidos al paciente por día, en donde cada comprimido comprende 1 g de citrato férrico.
2. El comprimido de citrato férrico para usar según la reivindicación 1, en donde la administración del uno o más comprimidos de citrato férrico da por resultado un aumento medio en la concentración de hemoglobina de más de 0,4 g/dL en el paciente.
- 10 3. El comprimido de citrato férrico para usar según la reivindicación 1 o 2, en donde la necesidad de suplementación de hierro intravenoso se reduce en el paciente.
4. El comprimido de citrato férrico para usar según la reivindicación 1 o 2, en donde la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis se reduce en el paciente.
5. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde se administran de uno a doce comprimidos de citrato férrico al paciente por día.
- 15 6. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada comprimido comprende aproximadamente del 80% a aproximadamente 90% en peso de citrato férrico, aproximadamente 70% a aproximadamente 92% en peso de citrato férrico, aproximadamente 80% a aproximadamente 92% en peso de citrato férrico, aproximadamente 85% a aproximadamente 92% en peso de citrato férrico, o aproximadamente 90% a aproximadamente 92% en peso de citrato férrico.
- 20 7. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada comprimido comprende aproximadamente 4,5% a aproximadamente 30% en peso de almidón pregelatinizado.
8. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cada comprimido comprende aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% en peso de un lubricante.
9. El comprimido de citrato férrico para usar según la reivindicación 8, en donde el lubricante es estearato de calcio.
- 25 10. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el contenido en agua medido por % de PPS es menor que 10% de agua en p/p.
11. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde al menos el 80% del citrato férrico se disuelve en menos de o igual a 60 minutos como se mide por el método de prueba USP <711>.
- 30 12. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde cada comprimido consiste en
 - a) un núcleo que consiste en 80,0 a 90,0% en p/p de citrato férrico, 8,0 a 15,0% en p/p de almidón pregelatinizado, y 1,0 a 3,0% en p/p de estearato de calcio; y
 - b) un recubrimiento.
- 35 13. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la administración del uno o más comprimidos de citrato férrico por día da por resultado un aumento medio en la concentración de hemoglobina de más de 0,5 g/dL o de 0,4 a 1 g/dL.
- 40 14. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el citrato férrico es un complejo de hierro (III) y ácido cítrico con una relación molar de hierro (III) a ácido cítrico de 1:0,69 a 1:0,87.
15. El comprimido de citrato férrico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la anemia es anemia por deficiencia de hierro.