

FORMULACIONES DE PIROFOSFATO FÉRRICO SÓLIDO SOLUBLE, KITS, Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

REFERENCIA-CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

5 El beneficio correspondiente según el punto 119(e) del artículo 35 del Código de Comercio de Estados Unidos aplicado a la solicitud provisional de patente de Estados Unidos con número 62/214.908, presentada el 4 de septiembre de 2015, se reivindica por el presente documento, y la divulgación de la misma se incorpora en la presente memoria como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a una formulación en forma de partículas sólidas que comprenden pirofosfato férrico soluble que se puedan mezclar con una solución de diálisis para formar un dializado y administrarse a los pacientes.

ANTECEDENTES

La ferropenia es la deficiencia de micronutrientes más habitual en el mundo. El hierro tiene varias funciones fisiológicas vitales, incluyendo: (1) transportador de oxígeno desde el pulmón a los tejidos; (2) transportador de electrones dentro de las células; y (3) cofactor de reacciones enzimáticas esenciales en neurotransmisión, síntesis de hormonas esteroides, síntesis de sales biliares, y procesos de detoxificación en el hígado. La ferropenia grave, es decir, anemia por deficiencia de hierro, es por tanto especialmente debilitante. Entre las consecuencias de la anemia por deficiencia de hierro se encuentran un aumento en la mortalidad de la madre y el feto, un mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, discapacidades del aprendizaje y retraso del desarrollo psicomotor, reducida capacidad de trabajo, inmunidad alterada (elevado riesgo de infección), e incapacidad para mantener temperatura corporal, y un riesgo asociado de envenenamiento por plomo.

La anemia por deficiencia de hierro afecta habitualmente a pacientes con enfermedades crónicas, tales como enfermedad renal, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, VIH, y diabetes. Por ejemplo, los pacientes que reciben tratamiento habitual de diálisis para la insuficiencia renal crónica se ven afectados también frecuentemente de anemia. La diálisis es un procedimiento para eliminar productos residuales de la sangre de un paciente cuando los riñones son incapaces de hacerlo por sí solos, por ejemplo, pacientes con

insuficiencia renal crónica. La hemodiálisis es una forma de diálisis donde los productos residuales se retiran de la sangre haciendo pasar la sangre por un lado de una membrana semipermeable y haciendo pasar una solución de diálisis especialmente formulada (es decir, un dializado) a lo largo del otro lado de la membrana semipermeable. Los materiales residuales que se van a eliminar de la sangre pasan mediante difusión desde la sangre del paciente a la solución de diálisis a través de la membrana permeable. La hemodiafiltración es otro método para eliminar los productos residuales de la sangre, donde los productos residuales se eliminan mediante convección y se infunde un dializado en el paciente como fluido de sustitución.

El dializado es una solución acuosa que contiene varios electrolitos. El dializado comprende generalmente cloruro sódico disuelto, cloruro de potasio, cloruro de calcio, iones acetato, dextrosa y otros componentes, en aproximadamente la misma concentración que el plasma normal. Urea, creatinina, ácido úrico, fosfato y otros metabolitos eliminados normalmente por los riñones se difunden desde la sangre del paciente hasta que se obtienen concentraciones equivalentes de los compuestos en la sangre y el dializado. El volumen de fluido de dializado usado es mucho mayor que el volumen de sangre. La importante disparidad en el volumen y la reposición de dializado con dializado nuevo garantiza que los metabolitos y el exceso de electrolitos se retiran prácticamente por completo de la sangre.

Por lo general, el dializado se prepara a partir de una formulación para diálisis concentrada, que contiene, por ejemplo, iones sodio, iones potasio, iones calcio, iones magnesio, iones cloruro, iones acetato, citrato, y dextrosa; una solución de bicarbonato; y agua. El concentrado para diálisis, la solución de bicarbonato y el agua generalmente se combinan en, o muy cerca de, la máquina de diálisis.

Es bien sabido que es muy difícil tratar una deficiencia de hierro con suplementos de hierro administrados por vía oral. En general, se necesitan dosis relativamente grandes para conseguir un efecto terapéutico deseado. Se sabe que la administración oral de suplementos de hierro va normalmente acompañada de efectos secundarios indeseables que incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento e irritación gástrica. Para superar los problemas asociados con la administración oral de hierro, se ha dirigido mucho esfuerzo a desarrollar formulaciones que contienen que sean adecuadas para la

administración parenteral. Las formulaciones administradas por vía parenteral son, en general, soluciones acuosas de componentes de formulación específicos, donde el pH de la solución está en el intervalo de pH 4 a pH 8. La administración parenteral abarca la administración mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, o diálisis.

La formulación de composiciones que contienen hierro para administración parenteral es especialmente difícil. La solubilidad de los compuestos de hierro en agua es fuertemente dependiente del pH de la solución y de la presencia de otros componentes de la formulación. En general, las sales de hierro son solubles en soluciones ácidas. Por el contrario, en soluciones básicas, los iones hierros formarán óxidos insolubles que precipitan de la formulación, salvo que esté presente un agente quelante, como el EDTA.

El pirofosfato férrico soluble (PFS) es una sal de hierro compleja que tiene un peso molecular de aproximadamente 1000 Da y es muy soluble en soluciones acuosas, lo que permite su infusión mediante soluciones acuosas, por ejemplo, dializado. La administración de PFS supera las deficiencias tanto absoluta como funcional de hierro en los pacientes, incluido los pacientes dependientes de hemodiálisis CKD (HDD-CKD), y podría reducir de forma significativa la cantidad de agentes estimuladores de la eritropoyesis necesarios para tratar estos pacientes.

Las patentes de Estados Unidos números 6.689.275; 6.779.468; y 7.857.977; incorporadas por referencia en la presente memoria, divulgan la adición de PFS a soluciones líquidas de bicarbonato para hemodiálisis. Sin embargo, las composiciones de PFS convencionales, tales como el PFS de calidad alimentaria (FCC-PFS), se pueden disolver de forma completa en soluciones acuosas y no son adecuados para aplicaciones farmacéuticas.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente divulgación se dirige a una formulación en forma de partículas sólidas de pirofosfato férrico soluble (PFS). En un aspecto, la formulación en forma de partículas sólidas de PFS es una formulación pulverulenta. En otro aspecto, la formulación en forma de partículas sólidas de PFS es una formulación granulada. En un aspecto, la formulación de concentrado para diálisis es un ácido. En otro aspecto, la formulación de concentrado para diálisis es una base. La presente divulgación también proporciona un kit que comprende una formulación en forma de partículas

En un aspecto, la formulación en forma de partículas sólidas de PFS comprende PFS que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato. En un aspecto, el PFS que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato es pirofosfato citrato de hierro (PCF) que tiene la estructura (I):



En un aspecto, la formulación en forma de partículas sólidas comprende PFS que comprende hierro en una cantidad de 7% a 11% en peso, citrato en una cantidad de al menos 14% en peso, y pirofosfato en una cantidad de al menos 10% en peso.

La presente divulgación proporciona también una bolsita (por ejemplo, un envase) que comprende una formulación en forma de partículas sólidas de PFS descrita en el presente documento. En un aspecto, la bolsita comprende una dosis o múltiples dosis de PFS que se añadirá a una solución de diálisis

para formar un dializado y producir una concentración final de hierro de aproximadamente 110 mcg/l (aproximadamente 2 μ M) en el dializado a administrar a un paciente, por ejemplo, durante la hemodiálisis o la hemodiafiltración. En otro aspecto, la bolsita comprende una dosis o múltiples dosis de PFS que se añadirán a una solución intravenosa solución para formar un fluido intravenoso con una concentración final de hierro de 1 mg por litro a 1 mg por ml, a administrar a un paciente mediante inyección intravenosa o infusión. En otro aspecto, la bolsita comprende una dosis o múltiples dosis de PFS que se puede mezclar con un alimento o bebidas para proporcionar un suplemento nutricional.

La presente divulgación también proporciona un método mejorado para administrar PFS que comprende (a) mezclar una formulación en forma de partículas sólidas de PFS con una solución de diálisis para formar un dializado y (b) administrar el dializado a un sujeto que lo necesita. En un aspecto, la solución de diálisis es una solución de ácido. En un aspecto, la solución de ácido comprende citrato o lactato. En otro aspecto, la solución de diálisis es una solución de base. En un aspecto, la solución de base comprende bicarbonato. En un aspecto adicional, la solubilidad de la formulación en forma de partículas sólidas en la solución de base es mayor de 1 gramo por ml. En un aspecto, el mezclado de la formulación en forma de partículas sólidas de PFS con la solución de diálisis da como resultado una concentración de hierro de aproximadamente 100 mcg por l a aproximadamente 150 mcg por l en el dializado.

En un aspecto, el método mejorado de administrar PFS comprende administrar una formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato. En un aspecto, el método mejorado de administrar PFS comprende administrar una formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro en una cantidad de 7% a 11% en peso, citrato en una cantidad de al menos 14% en peso, y pirofosfato en una cantidad de al menos 10% en peso. En otro aspecto, el método mejorado de administrar PFS comprende administrar una formulación en forma de partículas sólidas de PCF que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato que tiene la estructura (I).

No se pretende que el sumario anterior defina todos los aspectos de la invención, y otros rasgos y ventajas de la presente divulgación serán evidentes

a partir de la siguiente descripción detallada, incluidos los dibujos. Se pretende que la presente divulgación se considere un documento unificado, y se deberá entender que todas las combinaciones de rasgos descritas en el presente documento están incluidas, incluso si la combinación de rasgos no se encuentran juntos en la misma frase, párrafo o sección de la presente divulgación. Además, la divulgación incluye, como aspecto adicional, todas las realizaciones de la invención con un alcance más estrecho, en cualquiera forma de las variaciones específicamente mencionadas anteriormente. Con respecto a los aspectos de la divulgación descritos o reivindicados que incluyen "un" o "uno", deberá entenderse que estos términos significan "uno o más" salvo que el contexto sin ambigüedades necesite un significado más restringido. Con respecto a los elementos descritos como uno o más dentro de un conjunto, deberá entenderse que todas las combinaciones comprendidas en el conjunto están incluidas. Si los aspectos de la divulgación se describen como "que comprenden" un rasgo, también se contemplan las realizaciones "que consisten en" o "que consisten esencialmente de" el rasgo. Rasgos y variaciones adicionales de la divulgación serán evidentes para el experto en la materia a partir de la totalidad de la presente solicitud, y se pretende que todos estos rasgos sean aspectos de la divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación proporciona una formulación en forma de partículas sólidas de pirofosfato férrico soluble (PFS) y un kit que comprende una formulación en forma de partículas sólidas de PFS y una formulación de concentrado para diálisis. La divulgación también proporciona un método mejorado para administrar PFS que comprende mezclar una formulación en forma de partículas sólidas de PFS descrita en el presente documento con una solución de diálisis para formar un dializado y administrar el dializado a un sujeto que lo necesita. La formulación en forma de partículas sólidas de PFS descrita en el presente documento y los métodos para utilizar la misma son superiores a las formas convencionales de PFS.

La formulación en forma de partículas sólidas de acuerdo con la presente divulgación se disuelve rápida y completamente en soluciones acuosas y, por tanto, se puede añadir directamente a una formulación de concentrado para diálisis, por ejemplo, un concentrado de bicarbonato líquido o una formulación de dializado. La formulación en forma de partículas sólidas

proporciona por tanto muchas ventajas en comparación con una formulación concentrada líquida de PFS. La formulación en forma de partículas sólidas no tiene que ser estéril, mientras que la formulación concentrada líquida debe mantenerse estéril porque el crecimiento microbiano es posible en una formulación líquida, pero no en una formulación en forma de partículas sólidas. La formulación en forma de partículas sólidas de la presente divulgación se puede envasar en una bolsita y las características de fluidez de la formulación en forma de partículas sólidas permite facilitar la adición por la abertura de la bolsita, y permite que la formulación en forma de partículas sólidas simplemente fluya en su totalidad a la solución de concentrado, quedando poco o nada de PFS residual en la bolsita. La formulación en forma de partículas sólidas también minimiza el volumen y el peso de envasado en comparación con una formulación líquida, dando como resultado menos espacio de almacenamiento necesario en el sitio de fabricación, durante el transporte, en el sitio de distribución y en el sitio final de uso (por ejemplo, un centro de diálisis).

Tal como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones pueden ser útiles para ayudar al médico especializado a comprender la divulgación. Salvo que se defina de otra forma en el presente documento, los términos científicos y técnicas utilizados en la presente divulgación tendrán los significados que entiende normalmente la persona normalmente experta en la materia.

Precursores y soluciones de diálisis

El término “diálisis” se refiere al movimiento de soluto y agua a través de una membrana semipermeable (el dializador) que separa una solución a filtrar, por ejemplo, sangre, de una solución de limpieza (el dializado). La diálisis es un procedimiento de tratamiento clínico donde los subproductos metabólicos, las toxinas, y el exceso de fluido, se retiran de la sangre de un paciente mediante transferencia a través de una membrana de diálisis. La diálisis incluye la hemodiálisis, donde una membrana sintética constituye la membrana de diálisis, y la diálisis peritoneal, donde la membrana peritoneal del paciente constituye la membrana de diálisis.

Los términos “solución de dializado” y “dializado” se refieren a la solución del lado opuesto de la membrana de diálisis desde la sangre del paciente durante la diálisis o diafiltración. El hemodializado se prepara por lo

general a partir de dos concentrados en polvo seco, que incluyen concentrados de ácido ("A") y base ("B"), que se reconstituyen en agua tratada antes del uso, o a partir de dos concentrados acuosos. El concentrado A, que contiene un ácido orgánico y electrolitos y agentes osmóticos diferentes al bicarbonato, se mezcla con el concentrado B que contiene bicarbonato y agua tratada en una máquina de diálisis para fabricar el hemodializado final. Actualmente, las máquinas de hemodiálisis utilizan un sistema de dosificación automatizado para mezclar sales con agua desionizada en proporciones específicas para generar la solución final de dializado. Los concentrados de dializado se suministran habitualmente por el proveedor bien en forma de solución líquida lista para usar o como un polvo premezclado que se añade al agua purificada en grandes depósitos. Los concentrados se bombean a una cámara de diálisis en la máquina de diálisis, donde se mezclan con agua purificada para fabricar la solución de dializado final.

Los métodos de la presente divulgación se pueden utilizar para tratar pacientes sometidos a diálisis, tal como hemodiálisis, o diafiltración, tal como hemodiafiltración. La hemodiálisis utiliza un hemodializador para retirar determinados solutos de la sangre mediante gradientes de concentración a través de una membrana semipermeable. El hemodializador, también denominado como riñón artificial, es un aparato mediante el que se realiza la hemodiálisis, separándose la sangre mediante la membrana semipermeable de una solución de composición tal que garantiza la difusión de determinados solutos desde la sangre. El hemodializador se puede usar para ultrafiltración, por ejemplo, durante hemodiafiltración, mediante la cual las diferencias en la presión del fluido consiguen la filtración de un fluido exento de proteínas a partir de la sangre. La hemodiálisis incluye la hemodiálisis aguda y la hemodiálisis de mantenimiento.

La hemodiálisis de mantenimiento se refiere a un tratamiento de hemodiálisis a largo plazo para el tratamiento de la insuficiencia renal en estado final. Se ha estimado que los pacientes tratados con hemodiálisis de mantenimiento pierden aproximadamente de 2 a 3 gramos de hierro al año, que corresponde a aproximadamente 6 ml al día (2 litros al año) de pérdida de sangre de todas las fuentes (Eschbach *et al. Ann. Intern Med.* 1977, 87(6): 710-3).

En general, la composición iónica de la solución de dializado final para

hemodiálisis es la siguiente: Na^+ 132 mmol/l a 145 mmol/l, K^+ 0 mmol/l a 4,0 mmol/l, Cl^- 99 mmol/l a 112 mmol/l, Ca^{++} 2,0 mEq/l a 3,5 mEq/l, Mg^{+2} 0,25 mmol/l a 0,75 mmol/l, dextrosa 100 mg/dl a 200 mg/dl, y acetato 4,0 mEq/l a 9,0 mEq/l o citrato 2,0 a 5,0 mEq/l. En "diálisis con bicarbonato", el dializado
5 contiene de 27 mmol/l a 41 mmol/l de bicarbonato. Por otro lado, en "diálisis con acetato", el dializado está desprovisto de bicarbonato y contiene de 31 mmol/l a 45 mmol/l de acetato. En un aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas que comprende PFS de la presente divulgación es compatible con soluciones de hemodiálisis basadas tanto en acetato como en
10 citrato y bicarbonato. En otro aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas que comprende PFS de la presente divulgación es compatible solamente con una solución de hemodiálisis basada en bicarbonato.

Formulaciones en forma de partículas sólidas

El término "formulación de partículas" se refiere a una formulación que
15 comprende una población de partículas sólidas independientes, opcionalmente en una mezcla de tamaños, e incluye tanto formulaciones pulverulentas como formulaciones granulares. El término "formulación pulverulenta" se refiere a una mezcla seca de partículas sólidas que comprende partículas primaria que tienen un intervalo de tamaños (por ejemplo, diámetro) de aproximadamente 1
20 μm a aproximadamente 10 μm , por ejemplo, de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 4 μm , de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 5 μm , de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 6 μm , de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm , de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 4 μm , o de
25 aproximadamente 1 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 5 μm , aproximadamente 6 μm , aproximadamente 7 μm , aproximadamente 8 μm , aproximadamente 9 μm , o aproximadamente 10 μm . En algunos aspectos, una formulación pulverulenta comprende partículas primarias, agregados de partículas primarias (por
30 ejemplo, agregados sueltos y/o duraderos), o combinaciones de los mismos. El tamaño de partículas se puede determinar usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, tamizado analítico como se describe en la Farmacopea Estadounidense 29 (USP29), Capítulo 786.

El término "formulación de gránulos" se refiere a una mezcla seca de
35 partículas sólidas que comprende partículas que tienen un intervalo de

tamaños de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 50 μm , por ejemplo, de aproximadamente 12 μm a aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 15 μm a aproximadamente 45 μm , de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 12 μm a aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 40 μm , o de aproximadamente 10 μm , aproximadamente 20 μm , aproximadamente 30 μm , aproximadamente 40 μm , o aproximadamente 50 μm . Una formulación granulada puede comprender agregados de polvo. Los agregados se pueden formar usando un proceso de granulación por vía húmeda o de granulación por vía seca.

Los términos “fluidez” y “flujo de polvo” se utilizan indistintamente y se refieren al movimiento de una formulación en forma de partículas sólidas con respecto a un aparato bajo un determinado conjunto de condiciones. El flujo de polvo se puede ver afectado por la presión de polvo, las condiciones ambientales (por ejemplo, temperatura, humedad), y el equipo de ensayo. Una mayor fluidez o un flujo de polvo más rápido indican una formulación más fluida.

El término “quelato” se refiere a un catión metálico y a los aniones que rodean el catión metálico y que están unidos entre sí por enlaces electrostáticos, por ejemplo, un catión de hierro férrico rodeado y unido mediante enlaces electrostáticos a los aniones citrato y pirofosfato.

El término “bolsita” se refiere a un envase, por ejemplo, una bolsa, saco, o envase, que contiene una formulación en forma de partículas sólidas. Una bolsita puede estar fabricada a partir de cualquier número de materiales, incluyendo papel, plástico, láminas metálicas y combinaciones de los mismos.

Composiciones de PFS

PFS es una preparación de hierro de composición incierta. No se conoce una fórmula definitiva para su constitución. El término “PFS” se refiere a composiciones que comprenden una mezcla de pirofosfato férrico y otras sales que se han convertido en solubles. Por ejemplo, PFS es una mezcla de pirofosfato férrico y citrato de sodio, y PFS es una mezcla de cuatro sales (pirofosfatos férrico y de sodio, y citratos férrico y de sodio) o SPFP es “pirofosfato férrico que se ha convertido en soluble mediante citrato de sodio”.

En la técnica, un tipo de PFS se conoce como “PFS convencional”. Se sabe que el PFS convencional tiene las propiedades descritas en la Tabla 1.

Tabla 1 – Propiedades del PFS convencional

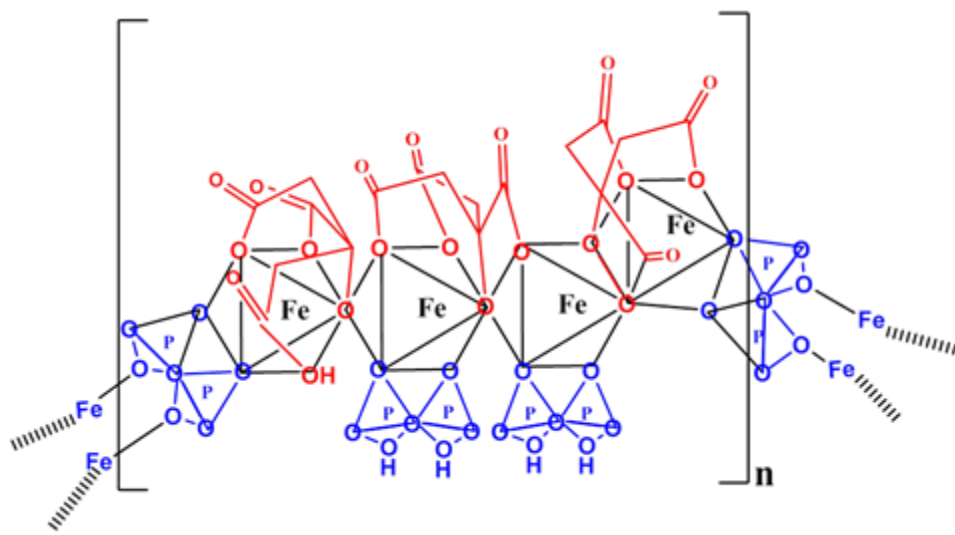
Parámetro	Observación
Nombre químico	Ácido 1,2,3-propanotricarboxílico, 2-hidroxi-, sal sódica de hierro (3+) (1:1:1), mezcla con difosfato de hierro(3+)
N.º de Registro CAS	1332-96-3
Aspecto	Sólido (puede ser placas, polvo o perlas, dependiendo del fabricante)
Color	Amarillo verdoso a verde
Contenido de hierro	10,5% a 12,5%
Solubilidad en agua	Supera 1 gramo por ml
pH de una solución al 5%	5-7

- El PFS convencional se puede obtener comercialmente. Un ejemplo de PFS convencional es el PFS de calidad alimentaria (FCC-PFS). El análisis de muestras de FCC-PFS ha mostrado que las preparaciones típicas contienen hierro, anión pirofosfato, anión citrato, anión fosfato, anión sulfato, y sodio (Tabla 2).

Tabla 2 – Composition del PFS de calidad alimentaria (FCC-PFS)

	Porcentaje en peso de la composición en base seca					
N.º de muestra	A	B	C	D	E	F
Hierro	11,8	11,4	11,9	11,1	12,0	12,0
Pirofosfato	10,1	8,3	4,7	9,1	9,2	10,1
Citrato	34,3	35,9	44,2	37,6	35,8	36,5
Fosfato	16,8	17,1	12,9	15,8	17,4	16,3
Sodio	16,0	16,1	16,6	16,2	16,4	16,2
Sulfato	12,6	16,4	15,9	19,5	14,6	4,2

- Otro ejemplo de PFS es la composición de quelato que se describe en las patentes de Estados Unidos con números 7.816.404 y 8.178.709. El PFS puede ser un pirofosfato citrato férrico (PCF) que comprende un compuesto de hierro con ligando mixto que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato, opcionalmente PCF tiene la siguiente fórmula: $\text{Fe}_4(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_3(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ (PM relativo 1313 daltons), por ejemplo, estructura (I):



(I)

Se sabe que un PFS ilustrativo de acuerdo con la presente divulgación tiene las propiedades descritas en la Tabla 3.

Tabla 3 – Propiedades de PFS de acuerdo con la presente divulgación

5

Parámetro	Observación
Nombre químico	Pirofosfato citrato férrico
Fórmula molecular	$\text{Fe}_4(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_3(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2(\text{P}_2\text{O}_7)$
Peso molecular	Aproximadamente 1000 Da
unión del ligando-Fe(III)	Covalente y estable en solución acuosa
Aspecto	Polvo de amarillo a verde
Transferencia a través de una membrana de hemodializador	Dializable, capacidad de diálisis análoga a B12, cruza la membrana del dializador en forma de un compuesto de hierro con ligando mixto
Acción farmacológica	Se une directamente a la apotransferrina y transferrina monoférrica
Contenido de hierro	7,5-9,0% p/p
Solubilidad en agua	Supera 1 gramo por ml

10

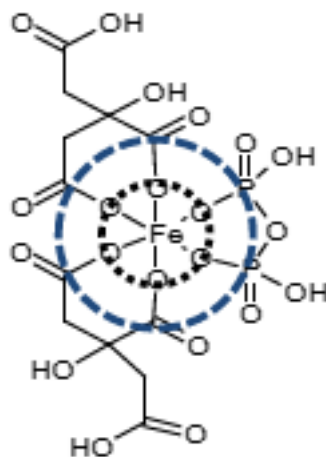
La presente divulgación proporciona una formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende PFS que tiene un tamaño de partícula menor de aproximadamente 5 μm . Por ejemplo, el PFS puede tener un tamaño de partícula de aproximadamente 5 μm , aproximadamente 4,5 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 3,5 μm , aproximadamente 3 μm ,

aproximadamente 2,5 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 1,5 μm , aproximadamente 1 μm , o aproximadamente 0,5 μm . Una formulación en forma de partículas sólidas de PFS de acuerdo con la divulgación se puede preparar formando en primer lugar PFS, por ejemplo, como se describe en las patentes de Estados Unidos números 7.816.404 y 8.178.709. En resumen, los iones citrato y pirofosfato se combinan en agua, se añade ion férrico y se aísla el PFS soluble en agua, por ejemplo, mediante secado. El tamaño de partícula deseado para la formulación en forma de partículas sólidas se puede conseguirse utilizando técnicas y equipos de molienda, que incluyen, aunque no de forma limitativa, molinos de martillos, molinos con tamices, molinos de pasadores, molinos de chorro en espiral, molinos de chorro en bucle y molinos de chorro en lecho fluidizado. En un aspecto, la formulación en forma de partículas sólidas tiene una mediana de tamaño de partículas inferior a aproximadamente 15 μm , por ejemplo, aproximadamente 15 μm , aproximadamente 14 μm , aproximadamente 13 μm , aproximadamente 12 μm , aproximadamente 11 μm , o aproximadamente 10 μm . En otro aspecto, la formulación en forma de partículas sólidas es una formulación granulada donde el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 50 μm , por ejemplo, entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 50 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 40 μm , entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 30 μm , o entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 25 μm . Las partículas en la formulación granulada se pueden obtener usando una técnica de molienda adecuada para producir partículas más grandes, o mediante la formación de agregados de polvo, por ejemplo, mediante compresión u otro tipo de aglomeración de las partículas de polvo. El PFS muestra una disolución rápida y completa en solución acuosa, tal como el dializado, disolviéndose en soluciones acuosas en menos de aproximadamente un minuto. El PFS de acuerdo con la presente divulgación tiene una estructura cristalina diferente de FCC-PFS y propiedades mejoradas que incluyen un aumento de solubilidad en medio acuoso, mayor fluidez, y una cinética de transferencia de hierro más rápida.

En un aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas de PFS de acuerdo con la divulgación es un pirofosfato citrato férrico (PCF) que comprende cualquier composición de PFS descrita en el presente documento.

Por ejemplo, una formulación en forma de partículas sólidas de la invención comprende un compuesto de hierro con ligando mixto que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato, opcionalmente PCF tiene la siguiente fórmula: $\text{Fe}_4(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_3(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ (PM relativo 1313 daltons), por ejemplo, estructura (I).

En un aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas de PFS de acuerdo con la divulgación comprende Fe^{+3} unido a O como el vecino más próximo (2,00 Å) en la envoltura de coordinación primaria y P (3,20 Å) y C (2,98 Å) como los vecinos más próximos en la coordinación secundaria, tal como se determina mediante espectroscopía de rayos x de absorción de estructura fina (EXAFS) y se muestra a continuación en estructura (II) (las líneas discontinuas representan las envolturas de coordinación primera y segunda):



(II).

En un aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas de PFS de acuerdo con la divulgación comprende un ion férrico unido covalentemente a una molécula de pirofosfato y dos moléculas de citrato, donde el entorno de coordinación del hierro en el quelato PFS-hierro es el mismo que en la estructura del estado sólido, y permanece estable durante al menos meses, indicando una mayor estabilidad termodinámica, en solución acuosa. Por ejemplo, en un aspecto, el pico de estiramiento del carbonilo del citrato está desplazado desde 1592 cm^{-1} en el citrato de sodio hasta 1610 cm^{-1} y las bandas de estiramiento de P=O y P-O del pirofosfato también están fuertemente desplazadas, tal como se mide mediante espectroscopia de IR.

En un aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas de PFS de acuerdo con la divulgación comprende hierro en una cantidad de 7% a 11%

en peso, citrato en una cantidad de al menos 14% en peso, y pirofosfato en una cantidad de al menos 10% en peso. Por ejemplo, en un aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas de PFS comprende hierro en una cantidad de aproximadamente 7,5-9,0% en peso, citrato en una cantidad de aproximadamente 15-22% en peso, pirofosfato en una cantidad de aproximadamente 15-22% en peso, fosfato en una cantidad inferior al 2 %, sodio en una cantidad de aproximadamente 18-25% en peso, y sulfato en una cantidad de aproximadamente 20-35% en peso. En otro aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas de PFS de acuerdo con la divulgación comprende hierro en una cantidad de 9% a 14% en peso, citrato en una cantidad de 30% to 60% en peso, y pirofosfato en una cantidad de 5% to 20% en peso.

En un aspecto, el PFS de acuerdo con la presente divulgación presenta una solubilidad en agua significativamente mayor en comparación con FCC-PFS y tiene una solubilidad en solución acuosa superior a 1 g por ml.

En un aspecto, una formulación en forma de partículas sólidas de la presente divulgación comprende PFS que tienen una alta fluidez, por ejemplo, tal como se mide en segundos por gramo. En un aspecto, el PFS tiene una fluidez mejorada en comparación con FCC-PFS, por ejemplo, una mejora de al menos aproximadamente un 10%, al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 40% o más. Los métodos para caracterizar el flujo de polvo se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, USP29, Capítulo 1174 y Farmacopea Europea 8ª Edición, Capítulo 2.9.36, incorporado en el presente documento por referencia). Los métodos habitualmente utilizados incluyen la medición del ángulo de reposo, índice de compresibilidad (Carr), relación de Hausner, y/o caudal a través de un orificio. Los métodos adicionales para analizar el flujo de polvo incluyen la determinación de la cohesividad o formación de avalancha, formación de imágenes dieléctricas, microscopio de fuerza atómica, penetrometría, y célula de cizalladura (véase, por ejemplo, Shah et al., *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9(1): 250-258).

El ángulo de reposo está relacionado con la resistencia al movimiento entre las partículas (fricción interpartícula) y es el ángulo sólido constante con respecto a la base horizontal, suponiendo una pila de polvo de forma cónica. En un ensayo típico, una pila de polvo simétrica en forma de cono se construye

haciendo pasar una formulación en forma de partículas sólidas a través de un embudo sobre una base fija exenta de vibraciones. La altura del embudo se mantiene de aproximadamente 2 cm a 4 cm por encima de la pila para minimizar el efecto de las partículas descendentes sobre la parte superior de la pila. A continuación, se puede determinar el ángulo de reposo midiendo la altura y el radio del cono y calculando el ángulo de reposo mediante la siguiente ecuación: $\text{ángulo de reposo} = \tan^{-1}(\text{altura/radio})$.

En un aspecto, el PFS de la formulación en forma de partículas sólidas de la presente divulgación tiene un ángulo de reposo de menos de aproximadamente 45 grados, opcionalmente menos de aproximadamente 42 grados. Por ejemplo, el PFS puede tener un ángulo de reposo comprendido entre aproximadamente 41 grados y 45 grados. En un aspecto, el PFS tiene un ángulo de reposo de aproximadamente 41 grados.

En un aspecto, el PFS de la formulación en forma de partículas sólidas de la presente divulgación presenta una cinética de transferencia de ion hierro significativamente más rápida a apotransferrina en comparación con FCC-PFS. La cinética de unión rápida permitir al Fe^{3+} quedar secuestrado por la transferrina para su transporte en la sangre hasta la médula ósea para la síntesis de hemoglobina de manera fisiológica, minimizando al mismo tiempo la liberación de hierro unidos lábil y no a transferrina.

Una formulación en forma de partículas sólidas de PFS de acuerdo con la divulgación puede opcionalmente comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de excipientes incluyen, pero sin limitación, sacáridos (mono-, di-, oligo-, poli-, etc.), alcoholes, agentes de carga, vehículos, disgregantes, diluyentes, aglutinantes, conservantes, sales, aditivos para mejorar la fluidez, y mezclas de los mismos. El uno o varios excipientes se pueden combinar con el PFS en la formulación en forma de partículas sólidas usando cualquier técnica convencional, opcionalmente usando una batidora o un mezclador, por ejemplo, un mezclador en V, mezclador de tolva, mezclador continuo estático/dinámico, mezclador orbital, mezclador de alta intensidad, mezclador de tambor, o mezclador volteador.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona kits que comprenden una formulación en forma de partículas sólidas de PFS y una formulación de concentrado para diálisis. En un aspecto, la formulación de concentrado para diálisis está en forma sólida. Por ejemplo, una formulación de concentrado para

diálisis en forma sólida puede comprender un 100% de bicarbonato sódico o un 73,7% de bicarbonato sódico y un 26,3% de cloruro sódico. En otro aspecto, la formulación de concentrado para diálisis está en forma líquida. Por ejemplo, una formulación de concentrado para diálisis en forma líquida puede comprender un 60-70 p/v% de agua, 19-21 p/v% de cloruro sódico, hasta un 0,5 p/v% de cloruro potásico, hasta un 0,6 p/v% de cloruro cálcico, 0,2-0,3 p/v% de cloruro de magnesio, hasta un 7 p/v% de dextrosa y un 10,3-10,9 p/v% de acetato sódico. En otro ejemplo, una formulación de concentrado para diálisis en forma líquida puede comprender un 8% de bicarbonato sódico en agua o un 6,6% de bicarbonato sódico y un 2,3% de cloruro sódico en agua. La formulación de concentrado para diálisis puede ser un ácido o base. Por ejemplo, una formulación de concentrado para diálisis ácida en forma líquida o sólida puede comprender 75-80 p/v% de agua, 17-26 p/v% de cloruro sódico, hasta un 1,3 p/v% de cloruro potásico, hasta un 1,0 p/v% de cloruro cálcico, 0,1-0,6 p/v% de cloruro de magnesio, hasta un 10 p/v% de dextrosa y un 0,6-0,7% de ácido cítrico. En otro ejemplo, una formulación de concentrado para diálisis ácida en forma líquida o sólida puede comprender 75-80 p/v% de agua, 17-26 p/v% de cloruro sódico, hasta un 1,3 p/v% de cloruro potásico, hasta un 1,0 p/v% de cloruro cálcico, 0,2-0,6 p/v% de cloruro de magnesio, hasta un 10 p/v% de dextrosa y un 0,6-0,7 p/v% de ácido acético. El dializado se puede preparar a partir de una formulación de concentrado para diálisis usando un sistema de mezclado, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.395.180, incorporada por referencia en la presente memoria. En un aspecto, la formulación en forma de partículas sólidas de PFS en el kit es una formulación pulverulenta. En otro aspecto, la formulación en forma de partículas sólidas de PFS en el kit es una formulación granulada. En un aspecto, el kit incluye instrucciones por escrito para mezclar la formulación en forma de partículas sólidas de PFS con la formulación de concentrado para diálisis, y opcionalmente diluir la mezcla con agua para formar una solución de diálisis a administrar a un paciente.

Las formulaciones de PFS en forma de partículas sólidas de la presente divulgación se pueden almacenarse en envases de diversos tipos. Por ejemplo, una formulación en forma de partículas sólidas se puede almacenar en una cápsula que se rompe, un envase blíster que se perfora o se despega, o una bolsita que se abre, para permitir que la formulación en forma de partículas

sólidas contenida en la misma se añada a una solución acuosa, por ejemplo, una formulación de concentrado para diálisis. Opcionalmente, la formulación en forma de partículas sólidas se conforma en una sola masa, por ejemplo, un comprimido u oblea, que se puede añadir directamente a una solución acuosa, o la formulación en forma de partículas sólidas se almacena dentro de un envase soluble que es soluble en una solución acuosa.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una bolsita, por ejemplo, un envase, que comprende una formulación en forma de partículas sólidas descrita en el presente documento, opcionalmente en un kit. En un aspecto, la bolsita comprende una dosis o múltiples dosis de PFS a añadir a una solución de diálisis para formar un dializado, opcionalmente para dar como resultado una concentración final de hierro de aproximadamente 110 mcg/l (aproximadamente 2 μ M) en el dializado a administrar a un paciente, por ejemplo, durante la hemodiálisis o la hemodiafiltración. En otro aspecto, la bolsita comprende una dosis o múltiples dosis de PFS que se añadirán a una solución intravenosa solución para formar un fluido intravenoso con una concentración final de hierro de 1 mg por litro a 1 mg por ml, a administrar a un paciente mediante inyección intravenosa o infusión. En otro aspecto, la bolsita comprende una dosis de PFS que se puede mezclar con un alimento o bebidas para proporcionar un suplemento nutricional. La Tabla 4 muestra la cantidad de hierro derivado de PFS presente en una bolsita de acuerdo con la presente divulgación y el correspondiente volumen de una formulación de concentrado para diálisis de bicarbonato a mezclar con el contenido de la bolsita.

Tabla 4 – Composiciones de la bolsita

Hierro derivado de PFS (mg)	Concentrado de bicarbonato (galones)
10,88	1
27,2	2,5
54,4	5
272,0	25
544,0	50
1088,0	100

	Concentrado de bicarbonato (litros)
2,878	1
14,39	5
28,78	10
71,95	25
143,9	50
287,8	100
575,6	200
1439,0	500

La presente divulgación proporciona un método mejorado para administrar PFS que comprende (a) mezclar una formulación en forma de partículas sólidas de PFS con una solución de diálisis para formar un dializado y (b) administrar el dializado a un sujeto que lo necesita. En un aspecto, la solución de diálisis es una solución de ácido. En un aspecto, la solución de ácido comprende citrato. En un aspecto adicional, la solubilidad de la formulación en forma de partículas sólidas en la solución de ácido es mayor de 1 g/ml. En otro aspecto, la solución de diálisis es una solución de base. En un aspecto, la solución de base comprende bicarbonato. En un aspecto adicional, la solubilidad de la formulación en forma de partículas sólidas en la solución de base es mayor de 1 g/ml. En un aspecto, el mezclado de la formulación en forma de partículas sólidas de PFS con la solución de diálisis da como resultado una concentración de hierro de aproximadamente 100 µg/l a aproximadamente 150 µg/l en el dializado, por ejemplo, de aproximadamente 110 µg/l o aproximadamente 2 µM.

En un aspecto, el método mejorado de administrar PFS comprende administrar una formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato, por ejemplo, hierro (III) unidos covalentemente a pirofosfato y citrato. Las patentes de Estados Unidos n.º 7.816.404 y 8.178.709, incorporadas por referencia en la presente memoria, divulgan métodos para preparar composiciones de quelato PFS-citrato de acuerdo con las normas GMP y la presente divulgación. En un aspecto, el método mejorado de administrar PFS comprende una formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro en una cantidad de 7% a 11%

en peso, citrato en una cantidad de al menos 14% en peso, y pirofosfato en una cantidad de al menos 10% en peso, por ejemplo, hierro en una cantidad de aproximadamente 7,5-9,0% en peso, citrato en una cantidad de aproximadamente 15-22% en peso, y pirofosfato en una cantidad de aproximadamente 15-22% en peso, que comprende además fosfato en una cantidad inferior al 2 %, sodio en una cantidad de aproximadamente 18-25% en peso, y sulfato en una cantidad de aproximadamente 20-35% en peso. En otro aspecto, el método mejorado de administrar PFS que comprende una formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro en una cantidad de 9% a 14% en peso, citrato en una cantidad de 30% to 60% en peso, y pirofosfato en una cantidad de 5% a 20% en peso, comprende opcionalmente además sodio en una cantidad de aproximadamente 1% a 15% en peso, y esencialmente no contiene sulfato. En otro aspecto, el método mejorado de administrar PFS comprende una formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato, por ejemplo, PCF que tiene la siguiente fórmula: $\text{Fe}_4(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_3(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ (PM relativo 1313 daltons), por ejemplo, la estructura (I).

En un aspecto, la dosis de PFS para cualquiera de los métodos anteriores se administra mediante dializado a una dosis de hierro comprendida de 90 µg/l de dializado a 150 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 90 µg/l de dializado a 140 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 90 µg/l de dializado a 130 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 90 µg/l de dializado a 120 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 90 µg/l de dializado a 110 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 90 µg/l de dializado a 105 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 105 µg/l de dializado a 115 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 105 µg/l de dializado a 110 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 105 µg/l de dializado a 120 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 105 µg/l de dializado a 130 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 105 µg/l de dializado a 140 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 105 µg/l de dializado a 150 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 110 µg/l de dializado a 150 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 110 µg/l de dializado a 140 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 110 µg/l de dializado a 130 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 110 µg/l de

dializado a 120 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 110 µg/l de dializado a 115 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 112 µg/l de dializado a 150 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 112 µg/l de dializado a 140 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 112 µg/l de dializado a 130 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 112 µg/l de dializado a 120 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 112 µg/l de dializado a 118 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 112 µg/l de dializado a 115 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 115 µg/l de dializado a 150 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 115 µg/l de dializado a 140 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 115 µg/l de dializado a 130 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 115 µg/l de dializado a 120 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 120 µg/l de dializado a 150 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 120 µg/l de dializado a 140 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 120 µg/l de dializado a 130 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 120 µg/l de dializado a 125 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 130 µg/l de dializado a 150 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 130 µg/l de dializado a 140 µg/l de dializado, o a una dosis comprendida de 140 µg/l de dializado a 150 µg/l de dializado.

En un aspecto ilustrativo, la dosis de PFS se administra a una dosis de 110 µg o 2 µmoles de PFS-hierro por litro de hemodializado. Además, la invención proporciona métodos donde la dosis de PFS-hierro se administra mediante dializado con una dosis de aproximadamente 105 µg/l de dializado, aproximadamente 106 µg/l de dializado, aproximadamente 107 µg/l de dializado, aproximadamente 108 µg/l de dializado, aproximadamente 109 µg/l de dializado, aproximadamente 110 µg/l de dializado, aproximadamente 111 µg/l de dializado o aproximadamente 112 µg/l de dializado.

En un aspecto, el PFS cruza la membrana del dializador desde el hemodializado hasta el compartimiento de la sangre y el Fe(III) derivado de SFP se une rápidamente a apotransferrina, por ejemplo, al lóbulo N junto con el pirofosfato y al lóbulo C junto con carbonato. En varios aspectos, el PFS aumenta los niveles séricos de hierro, disminuir la capacidad de unión de hierro insaturado (UIBC) de plasma mediante la unión directa de PFS-hierro a apotransferrina y transferrina monoférrica y/o mantiene la hemoglobina del reticulocito y la hemoglobina de la sangre completa, demostrando que el hierro

derivado de PFS se administra al eritrón para la generación de hemoglobina y eritropoyesis. Cuando PFS se administra de acuerdo con la divulgación, la transferencia de hierro directa desde el PFS a los sitios de unión del hierro en la apotransferrina plasmática imita la gestión fisiológica del hierro de la dieta tras la absorción, que es un modo de acción único diferente del modo de acción de los complejos de hierro-carbohidrato actualmente autorizados para la administración intravenosa, que son típicamente nanopartículas que se retiran de la circulación, se almacenan, y se procesan por los macrófagos antes de liberar el hierro en la circulación para su unión a la apotransferrina.

En un aspecto, la dosis de PFS para cualquiera de los métodos anteriores se administra mediante infusión a una dosis comprendida de 2,4 mg a 48 mg al día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora. En otro aspecto, la dosis de PFS se administra mediante inyección intravenosa a una dosis comprendida de 2,4 mg a 48 mg al día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora. Además, la presente divulgación proporciona cualquiera de los métodos anteriores donde, la dosis de PFS se administra a la circulación a una dosis comprendida de 2,4 mg a 48 mg al día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora. Para cualquiera de estos métodos, la dosis administrada al sujeto se basa en la biodisponibilidad del PFS usando la vía de administración especificada.

Los intervalos de dosis ilustrativos adicionales para administrar PFS-hierro mediante infusión, inyección intravenosa o administración en la circulación incluyen una dosis comprendida de 5 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 20 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 30 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 40 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 2,4 mg a 48 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 48 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 48 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 20 mg a 48 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 30 mg a 48 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 40 mg a 48 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis

comprendida de 2,4 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 20 mg a

5 48 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 30 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 40 mg a 48 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, una dosis comprendida de 2,4 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 40 mg

10 por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 20 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 30 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 40 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 2,4 mg a

15 40 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 40 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 40 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 20 mg a 40 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 30 mg a 40 mg

20 por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, una dosis comprendida de 2,4 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 20 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 30 mg a 40 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, una dosis comprendida de

25 2,4 mg a 30 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 30 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 30 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 20 mg a 30 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 2,4 mg a 30 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 30 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 30 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora,

30

35 comprendida de 10 mg a 30 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora,

o a una dosis comprendida de 20 mg a 30 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, una dosis comprendida de 2,4 mg a 30 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 30 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 30 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 20 mg a 30 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, una dosis comprendida de 2,4 mg a 20 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 20 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 20 mg por día a una velocidad de 0,01 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 2,4 mg a 20 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 20 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 20 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, una dosis comprendida de 2,4 mg a 20 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 20 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 10 mg a 20 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, una dosis comprendida de 5 mg a 10 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, una dosis comprendida de 5 mg a 10 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 2,4 mg a 10 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 5 mg a 10 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 2,4 mg a 10 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, una dosis comprendida de 5 mg a 10 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, o a una dosis comprendida de 2,4 mg a 5 mg por día a una velocidad de 0,1 a 2 mg por hora, o a una dosis comprendida de 2,4 mg a 5 mg por día a una velocidad de 0,5 a 1 mg por hora, una dosis comprendida de 2,4 mg a 5 mg por día a una velocidad de 1 a 2 mg por hora.

Los métodos de la invención se pueden usar para tratar un sujeto que lo necesita. La invención también proporciona el uso de la formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato para la preparación de un medicamento para tratar un sujeto que lo necesita, y proporciona composiciones que comprenden la formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato para su uso en el tratamiento de un paciente que lo necesita. Los

sujetos adecuados son aquellos que se beneficiarían de un suplemento de hierro, incluidos sujetos que padecen una deficiencia de hierro incluida anemia y/o sujetos en tratamiento de diálisis o diafiltración. La anemia es una dolencia donde el número de glóbulos rojos y/o la cantidad de Hgb encontrada en los

5 glóbulos rojos está por debajo de un valor normal, y puede ser aguda o crónica. Ejemplos de anemia que se pueden tratar usando las formulaciones, kits, y métodos de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, anemia por deficiencia de hierro, anemia renal, anemia de enfermedades/inflamación crónica, anemia relacionada con cáncer, anemia relacionada con quimioterapia,

10 anemia causada por una alteración de la producción de ESA, anemia hipocrómica, y anemia microcítica. La anemia puede producir síntomas graves, incluidos hipoxia, fatiga crónica, falta de concentración, piel pálida, baja presión arterial, mareos e insuficiencia cardíaca.

En cualquiera de los métodos, usos o composiciones anteriores de la

15 presente divulgación, el sujeto puede estar padeciendo enfermedad renal crónica (CKD), opcionalmente etapa II, III, IV o V.

Además, la presente divulgación proporciona cualquiera de los métodos, usos o composiciones anteriores, donde el sujeto está en tratamiento con hemodiálisis o hemodiafiltración. En un aspecto, el sujeto es un paciente de

20 CKD en tratamiento con hemodiálisis (por ejemplo, que tiene HDD-CKD) con eritropoyesis restringida por hierro. En un aspecto, el método comprende administrar pequeñas dosis regulares de PFS para sustituir las pérdidas de hierro concurrentes derivadas de la CKD y la hemodiálisis para mantener el balance de hierro en un sujeto que tiene depósitos de hierro inadecuados.

La presente divulgación también proporciona cualquiera de los métodos, usos o composiciones anteriores, donde el sujeto padece anemia por inflamación.

25

La presente divulgación también proporciona cualquiera de los métodos, usos o composiciones anteriores, donde el sujeto padece infección, opcionalmente infección crónica.

30

Además, la presente divulgación proporciona cualquiera de los métodos, usos o composiciones anteriores, donde el sujeto padece cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de células falciformes, talasemia, pérdida de sangre, reacción a la transfusión, diabetes, deficiencia de

35 vitamina B12, enfermedad vascular por colágeno, síndrome de Shwachman,

púrpura trombocitopénica, enfermedad celíaca, patología endocrina por deficiencia, como el hipotiroidismo o la enfermedad de Addison, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad de Crohn, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide o artritis reumatoide juvenil, colitis ulcerosa, 5 trastornos inmunitarios tales como fasciitis eosinofílica, hipoinmunoglobulinemia, o timoma/carcinoma tímico, enfermedad de injerto contra hospedador, preleucemia, síndromes no hematológicos (de Down, Dubowwitz, Seckel), síndrome de Felty, síndrome urémico hemolítico, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna, osteomielofibrosis, 10 pancitopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura de Schoenlein-Henoch, malaria, privación de proteínas, menorragia, esclerosis sistémica, cirrosis hepática, estados hipermetabólicos, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones crónicas tales como VIH/SIDA, tuberculosis, oseomielitis, hepatitis B, hepatitis C, virus de Epstein-bar o parvovirus, virus de la leucemia de 15 linfocitos T, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, infecciones fúngicas o parasíticas, y/o trastornos de la membrana celular tales como esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, pirroikilocitosis hereditaria, estomatocitosis hereditaria, defectos de las enzimas de glóbulos rojos, hiperesplenismo, hemolisis inmunitaria o hemoglobinuria paroxísmica nocturna.

20 Además, la presente divulgación proporciona cualquiera de los métodos, usos o composiciones anteriores, donde la anemia se debe a una deficiencia de hierro evidente con agotamiento de los depósitos de hierro o una deficiencia de hierro funcional.

La presente divulgación proporciona cualquiera de los métodos, usos o 25 composiciones anteriores, donde PFS se administra durante la hemodiálisis o la hemodiafiltración dentro de la solución de hemodializado. Además, la presente divulgación proporciona cualquiera de los métodos anteriores donde PFS se administra con nutrición oral o parenteral por ejemplo, inyección intravenosa o infusión) dentro de una premezcla de nutrición.

30 La invención también proporciona cualquiera de los métodos, usos o composiciones anteriores, donde PFS se administra a una dosis terapéuticamente eficaz tal que i) aumenta al menos un marcador del estado del hierro seleccionado del grupo que consiste en hierro sérico, saturación de transferrina, hemoglobina del reticulocito, ferritina sérica, recuento de 35 reticulocitos, y hemoglobina de sangre completa, y ii) disminuye o elimina la

necesidad de administrar ESA para conseguir o mantener los niveles de hemoglobina deseados, o la necesidad de transfusión de sangre completa, glóbulos rojos empaquetados, o hemosustitutos. Además, cuando cualquiera de los métodos anteriores se lleva a cabo en un sujeto que padece una

5 deficiencia de hierro no anémica y la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de PFS reduce la fatiga, aumenta la capacidad física y cognitiva, o mejora la tolerancia al ejercicio en el sujeto.

Además, la presente divulgación proporciona cualquiera de los métodos, usos o composiciones anteriores donde SFP se administra en una dosis

10 terapéuticamente eficaz que reducirá o eliminará las manifestaciones clínicas del síndrome de piernas inquietas asociado con la deficiencia de hierro.

En jurisdicciones que prohíben patentar métodos que se lleven a cabo sobre el cuerpo humano, el significado de “administrar” una composición a un sujeto humano deberá restringirse a la prescripción de una sustancia

15 controlada que un sujeto humano se autoadministrará por cualquier técnica (por ejemplo, por vía oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etc.). Se pretende la interpretación razonable más amplia que sea coherente con las leyes o normativas que definen la materia sujeto patentable. En jurisdicciones que no prohíben patentar métodos que se lleven a cabo sobre el

20 cuerpo humano, la “administración” de composiciones incluye ambos métodos realizados sobre el cuerpo humano y también las anteriores actividades.

La presente divulgación se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes Ejemplos, que se proporcionan como ilustración y no se pretende que sean limitantes.

25 **EJEMPLOS**

Los siguientes ejemplos describen métodos de uso de las formulaciones en forma de partículas sólidas. En general, las formulaciones en forma de partículas sólidas de la presente divulgación se pueden preparar por los

30 métodos descritos en las patentes de Estados Unidos con números 7.816.404 y 8.178.709, incorporadas por referencia en la presente memoria. Con fines terapéuticos, los principios activos de la formulación en forma de partículas sólidas se pueden combinar normalmente con uno o más excipientes adecuados para la ruta de administración indicada.

Ejemplo 1

35 Estructura y caracterización de PFS

Una formulación en forma de partículas sólidas de PFS que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato (PCF que tiene la estructura (I)) se preparó como se ha descrito anteriormente. La caracterización estructural de los compuestos se realizó usando espectroscopía de rayos X límite de Fe K de absorción de estructura cerca del límite (XANES) y espectroscopía de rayos x de absorción de estructura fina extendida (EXAFS) para dilucidar diferencias en el entorno de coordinación de Fe en una formulación en forma de partículas sólidas de la presente divulgación comparada con FCC-PFS. El ajuste de combinación lineal en los datos Fe XANES mostró que el hierro estaba en estado férrico (Fe^{3+}) y no complejo con el sulfato, tanto en la formulación de calidad alimentaria como en la formulación en forma de partículas sólidas. Hay 6 átomos de oxígeno coordinados: 4 del citrato y 2 del pirofosfato. El análisis EXAFS demostró que la complejación de Fe con oxígeno (2,02 Å) en la primera esfera de coordinación fue similar tanto en la PFS de calidad alimentaria como en la formulación en forma de partículas sólidas. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en el entorno de coordinación del enlace de Fe con P (3,22 Å) y C (2,98 Å) en la segunda esfera de coordinación de Fe en el FCC-PFS y PFS de la presente divulgación. La espectroscopia IR mostró que el pico de estiramiento del carbonilo del citrato estaba desplazado de 1592 cm^{-1} en el citrato de sodio a 1610 cm^{-1} en el PFS de la presente divulgación. El análisis mediante difracción de rayos X en polvo del PFS de la presente divulgación mostró una dispersión difusa en el intervalo de ángulos $1\text{-}15^\circ$ (2θ) indicando la naturaleza amorfa del material, que no lleva por sí misma al crecimiento de monocristales adecuados para la determinación de la estructura.

Ejemplo 2

Caracterización de la fluidez

Las mediciones del ángulo de reposo se realizaron usando a formulación en forma de partículas sólidas de PFS preparadas como se describe en el Ejemplo 1 de acuerdo con el método básico que se describe en USP <1174>. El resultado se calculó como promedio de 3 mediciones replicadas y se proporcionan en la Tabla 5 siguiente.

Tabla 5 – Mediciones del ángulo de reposo

Medición	Diámetro de la base (cm)	Altura (cm)	Ángulo de reposo (°)
1	11,85	5,4	42,3
2	10,65	4,7	41,4
3	10,15	4,4	40,9
Promedio			41,5

Ejemplo 3**Caracterización del tamaño de partícula**

- 5 La morfología de las partículas de una formulación en forma de partículas sólidas que comprende hierro quelado con citrato y pirofosfato preparada como se describe en el Ejemplo 1 se examinó al microscopio óptico en forma de dispersiones de polvo seco y dispersiones de polvo en aceite mineral bajo varias lentes de objetivo. El aspecto visual grueso del material era
- 10 un polvo cohesivo de color verde claro. Al microscopio, la formulación aparece como agregados sueltos y aglomerados duraderos comprendidos de partículas primarias, típicamente $> 5\mu\text{m}$. La distribución del tamaño de partículas de la formulación se midió con un método de dimensionamiento de partículas propio usando un dimensionador de partículas por difracción láser Cilas 1180LD en
- 15 modo de dispersión en medio líquido con aceite mineral como medio de dispersión. Se recogieron mediciones de tres réplicas, y los resultados se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6 – Distribución de tamaño de partículas

Medición	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
1	3,57	12,73	41,08
2	3,63	12,66	40,18
3	3,68	12,58	39,23

Ejemplo 4**Uso clínico**

- 20 Se preparó una bolsita que comprende Papel /7.5n.ºLDPA/0,000285 ga Lámina/13n.ºEAA:LDPE (3,0" x 2,5") que contiene PFS en un complejo de pirofosfato citrato férrico, como se describe en el Ejemplo 1, correspondiente a
- 25 272 mg de hierro. Para el dializado, la bolsita se abrió y su contenido se mezcló

con 25 galones (94,6 l) de bicarbonato concentrado. La mezcla se diluyó con agua hasta una concentración final de hierro de 2 μ M (110 mcg/l) en el dializado.

La SPF se administró a pacientes en tratamiento con hemodiálisis, como se describe en Gupta et al., *Kidney Int.* 2015 Nov; 88(5):1187-94, avance de publicación en línea el 8 Jul 2015, y Fishbane et al., *Nephrol Dial Transplant* 2015 Dec; 30(12):2019-26, avance de publicación en línea el 13 Jul 2015, incorporadas por referencia en la presente memoria. En dos ensayos clínicos aleatorizados con enmascaramiento simple y controlados por placebo, un total de 292 pacientes recibieron el PFS por periodos de hasta 48 semanas. Se incluyeron pacientes con hemoglobina de 9,5 g/dl a 11,5 g/dl con TSAT > 15% (por ejemplo, 15% a 40%) y concentraciones de ferritina sérica > 200 mcg/l (por ejemplo, 200 mcg/l a 800 mcg/l). Los pacientes permanecieron en tratamiento aleatorizado hasta que se cumplieron los criterios de la hemoglobina o la ferritina previamente especificados, lo que indica la necesidad de un cambio en la gestión de la anemia, o si completaron las 48 semanas. La exposición media total durante el periodo de tratamiento aleatorizado fue de 5 meses. En el Estudio 1, la edad media de los pacientes fue 58 años de edad (intervalo 23 a 89); 32% eran mujeres, 55% eran caucásicos, 32% eran afroamericanos, y 13% eran otras razas. En el Estudio 2, la edad media de los pacientes fue 58 años de edad (intervalo 20 a 89); 41% eran mujeres, 54% eran caucásicos, 40% eran afroamericanos, y 6% eran otras razas.

Se administro PFS a una concentración final de 110 mcg hierro /l en el dializado 3 o 4 veces a la semana durante la hemodiálisis. Los pacientes estaban recibiendo dosis estables de agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) al principio, y las dosis de ESA no se alteraron 6 semanas antes de la aleatorización. El criterio de valoración principal de los estudios fue el cambio promedio de hemoglobina desde el valor inicial al periodo de finalización del tratamiento (promedio de hemoglobina en el último sexto (1/6) del tiempo durante el periodo de tratamiento aleatorizado). La Tabla 7 muestra los cambios medios en la hemoglobina (Hgb) y parámetros del hierro para cada grupo de tratamiento desde el valor inicial hasta el periodo de finalización del tratamiento para la población ITT.

Tabla 7: Cambios en la hemoglobina del principio al final del tratamiento, Ferritina, Hgb reticulocitos (CHr), y saturación de transferrina (TSAT).

	Estudio 1		Estudio 2	
	PFS n=152	Placebo n=153	PFS n=147	Placebo n=147
Hemoglobina inicial Media $\pm$ SD, g/dl	10,96 (0,592)	10,91 (0,632)	10,96 (0,605)	10,94 (0,622)
Cambio en la hemoglobina desde el valor inicial al periodo de final del tratamiento Media $\pm$ SD g/dl	-0,03 (1,147) [†]	-0,38 (1,240)	-0,08 (1,152) [†]	-0,44 (1,157)
Ferritina inicial Media (SD), mcg/l	508,2 (193,55)	509,3 (209,06)	519,0 (201,56)	478,4 (200,59)
Ferritina, Cambio desde el valor inicial al final del tratamiento Media (SD), mcg/l	-70,8 (132,41)	-141 0,2 (187,74)	-65,3 (162,45)	-120,9 (268,19)
Hemoglobina del reticulocito inicial (CHr) Media (SD), pg	32,37 (1,967)	32,53 (1,965)	32,56 (2,210)	32,57 (1,932)
CHr, Cambio desde el valor inicial al final del tratamiento Media (SD), pg	-0,22 (1,191)	-0,90 (1,407)	-0,55 (1,441)	-0,85 (1,474)
TSAT inicial Media (SD), %	28,2 (8,23)	27,1 (7,76)	28,0 (8,15)	28,2 (8,52)
TSAT, cambio desde el valor inicial al final del tratamiento) Media (SD), %	-1,0 (9,07)	-2,9 (7,65)	-0,9 (7,54)	-3,6 (7,29)

[†] p < 0,05 para el criterio de valoración principal

- 5 La farmacocinética del hierro sérico se investigó en voluntarios sanos que recibieron las siguientes dosis de PFS de acuerdo con la divulgación: dosis

de 2,5, 5, 7,5 y 10 mg PFS se administraron por vía intravenosa durante 4 horas, o dosis de 15 mg y 20 mg de PFS se administraron por vía intravenosa durante 12 horas. Después de corregir para los niveles iniciales de hierro, la ABC y C_{max} del hierro sérico corregido para el valor inicial aumentó de forma proporcional la dosis. La semivida del hierro sérico fue aproximadamente 1,48 horas, el aclaramiento medio (CL) fue de 0,406 a 0,556 l/hora, el volumen de distribución (Vz) medio aparente fue de 0,765 a 0,859 l después de una administración intravenosa de 4 horas de PFS de acuerdo con la divulgación. Comparada con las 4 horas de infusión de PFS, se observaron medias mayores de CL y Vz después de la administración de PFS 15 mg (CL = 0,672 L/hora y Vz = 1,66 l) y PFS 20 mg (CL = 0,661 l/hora, Vz = 2,08L) infundido durante 12 horas. En un estudio que evaluó el impacto de diferentes condiciones de diálisis sobre la administración de hierro en pacientes que recibieron PFS mediante hemodiálisis, una reducción en los caudales de sangre y dializado (Q_b/Q_d de 200/400 ml/min vs. $\geq 350/\geq 600$ ml/min) dio como resultado la reducción de un 33% en la administración de hierro acumulada media.

Aunque la invención anterior se ha descrito con algo de detalle a modo de ilustración y ejemplos a efectos de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para aquellos expertos habituales en la materia ante las enseñanzas de la presente divulgación que puedan realizarse determinados cambios y modificaciones a la misma sin alejarse del espíritu y alcance de las reivindicaciones adjuntas.