(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105616397 A
(43)申请公布日 2016.06.01

(21)申请号 201610003010.X
(22)申请日 2007.01.26
(30)优先权数据
60/763,253 2006.01.30 US
PCT/US2006/032385 2006.08.18 US
(62)分案原申请数据
200780003990.2 2007.01.26
(71)申请人 宝龄富锦生技股份有限公司
地址 中国台湾台北市南港区園区街3号1 6楼
(72)发明人 陈桂恒 汤竣钧
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 张国梁
(51)Int.Cl.
A61K 31/295(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
C07C 51/41(2006.01)
C07C 59/265(2006.01)

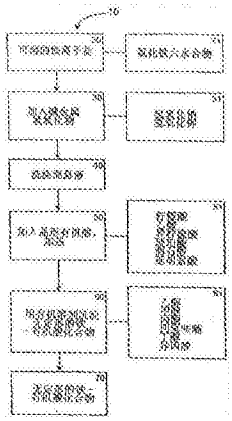
权利要求书1页 说明书20页 附图6页

(54)发明名称

治疗慢性肾病的方法

(57)摘要

本发明公开具有提高的溶解速率的药用级铁有机化合物。这些铁有机化合物,包括但不限于柠檬酸铁,有效用于治疗慢性肾病。



CN 105616397 A

1.一种柠檬酸铁用于制备减低溃疡性胃肠不适的药物的方法，所述的柠檬酸铁药物具有至少2.0mg/cm^2/min.的内在溶解速率。

2.权利要求1的方法，所述的柠檬酸铁具有2.5到3.0mg/cm^2/min.之间的内在溶解速率。

3.权利要求1的方法，所述的柠檬酸铁具有3.0到3.5mg/cm^2/min.之间的内在溶解速率。

4.权利要求1的方法，所述的柠檬酸铁具有3.5到4.0mg/cm^2/min.之间的内在溶解速率。

5.权利要求1-4中任一项的方法，其制备步骤包含：

(a)获得铁离子盐；

(b)在有效产生包括多晶型铁氧化物的混合物的条件下，向所述铁离子盐加入碱金属氢氧化物；

(c)从所述混合物分离沉淀物；

(d)向所述沉淀物加入有机酸；

(e)通过加所述有机酸和所述沉淀物而形成铁有机酸溶液；和

(f)通过有机溶剂，从所述铁有机酸溶液沉淀铁有机化合物。

6.权利要求5的方法，其中所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠或氢氧化钾。

7.权利要求5的方法，其中所述碱金属氢氧化物是以小于20ml/分钟的速率，并且在低于40℃的温度下加入到所述铁离子盐中。

8.权利要求5的方法，其中将所述有机酸和所述沉淀物加热到约80℃到约90℃之间的温度，并且通过有机溶剂，从所述铁有机酸溶液中沉淀所述铁有机化合物包括：在加入所述有机溶剂之前，将所述铁有机溶液冷却到低于30℃。

9.权利要求5的方法，其中所述有机酸是以晶型的形式存在。

10.权利要求5的方法，其中所述有机酸是选自于由柠檬酸、乙酸、异柠檬酸、琥珀酸、延胡索酸、以及酒石酸组成的组。

11.权利要求5的方法，其中所述有机溶剂是选自于由乙醇、甲醇、丁醇、异丙醇、丙酮、以及四氢吡喃组成的组。

12.权利要求5的方法，其中所述铁离子盐是氯化铁六水合物，所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠，以及所述有机酸是晶型柠檬酸。

治疗慢性肾病的方法

[0001] 本申请是国际申请号PCT/US2007/002151,国际申请日2007年1月26日,中国申请号200780003990.2,发明名称为“治疗慢性肾病的方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求于2006年8月18日提交的PCT/US2006/032385和于2006年1月30日提交的美国临时专利申请号60/763,253的优先权。上述申请的全部内容和公开通过引用结合在本申请中。

[0003] 贯穿本申请,引用了多个公布内容。这些公布的内容通过引用完全结合在本申请中,以更充分地描述本发明所属领域的状况。

发明领域

[0004] 本发明涉及药用级铁有机化合物治疗慢性肾病的应用。

[0005] 发明背景

[0006] 慢性肾病是肾脏排泄废物、浓缩尿和保存电解液的能力的逐渐和发展性的丧失。与急性肾衰竭不同,急性肾衰竭具有其突然的但是可逆的肾功能,慢性肾病中的肾功能发展并不可逆地恶化到终末期肾病(ESRD)。患有ESRD的患者不进行透析或肾移植不能存活。

[0007] 美国国立肾脏基金会依据肾损伤的存在或不存在和肾功能水平,而不管肾病的类型(临床诊断)而定义慢性肾病。肾功能的主要测量是肾小球滤过率(GFR),其通常作为血清肌酸酐清除和尿肌酸酐浓度进行评估。慢性肾病或衰竭定义为具有小于60ml/分钟的肾小球滤过率持续3个月或更久。美国国立肾脏基金会已经基于肾小球滤过率提议了5个阶段的肾脏功能障碍的分类:

[0008] 肾脏功能障碍的阶段(摘自国立肾脏基金会-K/DOQI)

[0009]

阶段	描述	肌酸酐清除 (~GFR: ml/分钟/1.73 m^2)	代谢结果

[0010]

1	正常或升高的GFR—人们处于增加的危险或具有早期肾脏损伤	>90	-
2	早期肾不足	60-89	甲状旁腺激素浓度开始升高(GFR~60-80)
3	中度肾衰竭 (慢性肾衰竭)	30-59	钙吸收下降(GFR<50) 脂蛋白活性下降 营养失调 左心室肥大发作 贫血发作
4	重度肾衰竭	15-29	甘油三酯浓度开始升高 高磷酸盐血症 代谢性酸中毒 高钾血症的倾向
5	终末期肾病 (尿毒症)	<15	发展氮血症(azotaemia)

[0011] 依据美国国立肾脏基金会，有超过两千万的美国公民，代表约11％的人口，患有慢性肾病，另外两千万处于增加的危险中。慢性肾病的高流行率对卫生保健系统造成了显著的负担。与慢性肾病相关的最明显的经济花费之一是发展终末期肾病，其与2001年仅在美国就花费了大约230亿美元，并且估计在2010年一年内将增加到350亿美元。对于处于早期慢性肾病阶段的患者，一篇综述文献报道，与同年龄的普通人群相比，每名患者每年总共增加14,000美元到22,000美元的花费。

[0012] 发展性肾损伤的发病机理是复杂的和多因素的，并且目前的理解主要基于试验动物模型。慢性肾病通常由“常规途径”机制发展而来，而与初始的刺激无关。肾脏功能障碍的早期研究集中在功能性和结构性肾小球变化上。近来，对于作为发展性肾损伤的主要决定因素的管状组织间隙改变有增加的兴趣，并且主要因素之一是在泌尿空间和间质组织中产生磷酸钙沉淀。慢性肾病的发展从慢性管状组织间隙炎症而发生，所述慢性管状组织间隙炎症由下列各项的增加而引起：单一肾单位的磷酸盐过滤负荷，磷酸盐的完全管状再吸收，在管腔内的磷酸钙产物，以及由磷酸钙在小管和间质组织中的沉淀引起，其由管状流体中减少的柠檬酸盐浓度而促进(沉淀-钙化假说)。

[0013] 所述沉淀-钙化假说在表明高磷酸盐的日常饮食使慢性肾病恶化的试验动物中得到支持，而低磷酸盐日常饮食，施用磷酸盐结合剂，和3-磷酸柠檬酸盐(磷酸钙沉淀的抑制剂)减缓慢性肾病的发展。基于这些结果，降低血清磷酸盐和磷酸钙产物水平以及增加血清柠檬酸盐和3-磷酸柠檬酸盐水平可以减少肾单位的损伤，并且因此延迟慢性肾病的发展。已经报道了在2000年和2010年间通过将慢性肾病的发展率减少30％(其定义为减少肾小球滤过率的下降率30％)，估计的潜在的累积的直接卫生保健节约将为60.61亿美元。

[0014] 甲状旁腺功能亢进是损伤的肾功能的最早表现之一，并且已经在具有60ml/分钟的肾小球滤过率(慢性肾病阶段2到3)的患者中发现在骨骼中的微小变化。随着加重的肾脏病况和磷累积，甲状旁腺将持续增加甲状旁腺激素(PTH)的释放，并且导致发展甲状旁腺功能亢进。高的PTH将增加钙从骨骼到血清的释放。结果是异常的钙和磷的血清浓度，并且导致骨骼疾病和骨骼外(extraskeletal)钙化。磷酸钙在肾组织中的沉淀开始得早。这可能影响肾病的发展速度，并且与高磷酸盐血症和磷酸钙(CaxP)产物紧密相关。

[0015] 酸-碱平衡通常通过肾脏排泄日常的酸负荷而维持。当肾功能下降时，酸-碱平衡通过各种补充机制维持，其中近端小管的氨合成的增加是最重要的。骨髓对氨的缺陷性截留造成对近端小管增加氨的合成的进一步需求，并且导致氨在肾皮质的增加的浓度。在肾皮质中高浓度的游离碱氨可以导致补充激活和组织间隙炎症，据报道其是进展性肾损伤的主要决定因素之一。肾性酸中毒导致骨骼去除矿物质，甲状旁腺功能亢进，增加蛋白质分解代谢，胰岛素抗性和受阻的发育生长。最近的观察表明酸中毒引发炎症，并且加速慢性肾病的发展。

[0016] 慢性代谢性酸中毒可以导致蛋白质新陈代谢，并且因此增加尿酸盐的排泄和肾结石的形成。如果不治疗，肾结石可能引起尿阻塞、尿道感染，并且可以导致慢性肾病的发展。

[0017] 一旦肾的退化性过程开始，迄今为止还没有对慢性肾衰竭的治愈。作为在早期阶段的预防性措施，已经提议按照尿道感染、阻塞、肾结石进行鉴定和治疗潜在的病况，并且在可以发展慢性肾病之前，停止服用对肾脏有害的药物(即，NSAIDs)。还提议在早期阶段改变日常饮食计划(即，低蛋白日常饮食)。另外，高血压和糖尿病已经鉴定为该疾病的最常见的危险因素。对慢性肾病的发展使用抗高血压治疗的益处已经得到广泛地检验。已经表明使用血管紧张肽转化酶抑制剂(ACEIs)和血管紧张肽受体阻断剂(ARBs)在患有或不患有糖尿病的患者中以及在患有或不患有蛋白尿的患者中有益。

[0018] 然而，实际上许多医师不能在患有肾不足的患者中使用这些药物，原因在于这两种药物可能潜在地增加血清肌酸酐(肾退化的指征)或钾(在患有终末期肾病的患者中最常见的威胁生命的紧急事件)的水平。已经表明，这些药物不应该用在患有终末期肾衰竭、双侧肾动脉狭窄和单肾肾动脉狭窄的患者中。因此，这些药物似乎不常被用于已经发展肾病的患者，并且不期望这些药物延缓慢性肾病的发展。

[0019] 除了治疗或预防慢性肾病的发展之外，需要其它的药物诸如铁和红细胞生成素补剂来控制慢性肾病患者中的贫血症。NaHCO3用来减轻一种尿毒症综合征如导致骨质减少和尿钙排泄的代谢性酸中毒。

[0020] 含有铁离子的化合物有效用于治疗许多病症，包括，但不限于，高磷酸盐血症和代谢性酸中毒。参见，Hsu等，New Phosphate Binding Agents:Ferric Compounds(新的磷酸盐结合剂:铁化合物)，J Am Soc Nephrol(美国肾脏学会杂志).10:1274-1280(1999)。先前的研究和发明已经报道了铁化合物在结合饮食中的磷酸盐中的应用，并且这样的铁化合物潜在地用于治疗肾衰竭患者中的高磷酸盐血症(美国专利号5,753,706;美国专利号6,903,235;CN 1315174;Yang等，Nephrol.Dial.Transplant(肾脏透析和移植)17:265-270(2002))。在血液中升高量的磷酸盐可以通过施用化合物如柠檬酸铁而去除。当在溶液中时，所述铁离子结合磷酸盐，并且所述磷酸铁化合物沉淀在胃肠道中，这导致饮食中的磷酸盐从机体的有效去除。还据信，由柠檬酸铁吸附的柠檬酸盐被转化成校正代谢性酸中毒的

碳酸氢盐，代谢性酸中毒是肾衰竭患者中常见的病况。

[0021] 美国专利号5,753,706公开了结晶形式的含有铁的化合物包括柠檬酸铁和乙酸铁的应用，其以口服有效的1克剂型应用，以结合可溶的饮食中的磷酸盐，因此导致磷酸盐以磷酸铁或磷酸亚铁沉淀在胃肠道中，并且防止口服吸收来自饮食来源的可溶磷酸盐。由于铁离子与胃肠道中的可溶磷酸盐结合将需要口服施用的柠檬酸铁的溶解，并且由于晶形柠檬酸铁的溶解速率是缓慢的(在37℃超过10-12小时)，因此需要口服施用1g柠檬酸铁的显著大剂量。相关的中国专利申请(CN 1315174)也公开了以口服溶液剂型的柠檬酸铁和相关化合物用于治疗肾衰竭患者中的高磷酸盐血症的相似应用。

[0022] Fe(III)是路易斯酸，并且在低于5的pH的胃中比在通常高于7的肠内pH上是化学上更不可溶的。然而，据信胃是Fe(III)化合物溶解的重要作用位点。据信，胃是Fe(III)调控其在结合饮食磷酸盐、防止磷酸盐到达肠内并且因此减少肠对磷酸盐的吸收的作用的重要作用位点。

[0023] 于2004年2月18日提交、于2004年9月2日以国际公布号WO2004/074444公布的国际申请号PCT/US2004/004646公开了制备新型铁有机化合物，包括柠檬酸铁的方法，所述铁有机化合物具有大的活性表面积，并且与先前描述的制剂相比，在更宽范围内的pH下保持可溶。该公布还教导将这些新型铁有机化合物用于治疗各种病况，诸如高磷酸盐血症和代谢性酸中毒。因为它们更加可溶，所以这些新形式的铁有机化合物可以用来通过口服施用给患者的途径更有效地递送铁有机化合物。然而，该申请没有提供表明这些新形式的铁有机化合物将用于提供对于患有慢性肾病的患者的治疗的任何数据。

[0024] 本发明公开了这些新形式的铁有机化合物具有一些有益于慢性肾病的治疗或改善的特征。

[0025] 发明概述

[0026] 依据本发明的这些和其它目的，描述了本发明的简要概述。在下列概述中可以进行一些简化和省略，所述概述意欲突出和介绍本发明的一些方面，而不是限制本发明的范围。足以允许本领域的普通技术人员实施和应用本发明概念的优选的示例性实施方案的详细描述将在后面部分提供。

[0027] 本发明提供一种治疗患有慢性肾病的受试者的方法，所述方法包括给所述受试者施用有效量的铁有机化合物，所述铁有机化合物具有至少约2mg/cm^2/分钟的溶解速率。铁有机化合物的一个实例是柠檬酸铁。溶解速率的代表性范围包括，但不限于，从约2.5mg/cm^2/分钟到约3.0mg/cm^2/分钟，或从约3.0mg/cm^2/分钟到3.5mg/cm^2/分钟.，或从约3.5mg/cm^2/分钟到约4.0mg/cm^2/分钟。

[0028] 在一个实施方案中，所述铁有机化合物按照包括下列步骤的方法制备：(a)获得铁离子盐；(b)在有效产生包括多晶型铁氧化物的混合物的条件下，向所述铁离子盐中加入碱金属氢氧化物；(c)从所述混合物分离沉淀物；(d)向所述沉淀物中加入有机酸；(e)通过加热所述有机酸和所述沉淀物而形成铁有机酸溶液；和(f)通过向所述溶液中加入有机溶剂而从所述铁有机酸溶液沉淀所述铁有机化合物。

[0029] 一般地，受试者是人或动物。所述受试者可以患有任何阶段的慢性肾病(例如，终末期肾病)，或正在进行肾透析。所述铁有机化合物可以通过口服或本领域通常已知的任何其它适当的途径施用，并且所述铁有机化合物可以配制成本领域通常已知的多种形式。代

表性的形式包括，但不限于，片剂、散剂、混悬液、乳剂、胶囊、锭剂、粒剂、药片、丸剂、液体、酏剂、或糖浆。

[0030] 在一个实施方案中，使用所述铁有机化合物治疗导致受试者中减少的血清肌酸酐和BUN水平。在另一个实施方案中，使用所述铁有机化合物治疗导致血清中减少的磷以及钙和磷的产物(CaxP)的水平。

[0031] 在一个实施方案中，使用所述铁有机化合物治疗可以预防、逆转、稳定、或延迟慢性肾病的发展。在另一个实施方案中，受试者中的甲状旁腺功能亢进、骨骼病症、或心血管病的发展得到预防、逆转、维持或延迟。在另一个实施方案中，在受试者肾组织中的磷酸钙沉淀得到预防、逆转、维持或延迟。在另一个实施方案中，肾结石形成得到预防、逆转、维持或延迟。在另一个实施方案中，受试者中代谢性酸中毒的发展得到预防、逆转、维持或延迟。

[0032] 本发明还提供本文所述的铁有机化合物用于制备治疗患有慢性肾病的受试者的药物的应用。

[0033] 本发明还提供治疗患有慢性肾病的受试者的方法，所述方法包括给所述受试者施用有效量的铁有机化合物。所述铁有机化合物的实例是柠檬酸铁。在一个实施方案中，所述铁有机化合物具有至少约2mg/cm^2/分钟的溶解速率。

[0034] 本发明还提供用于治疗患有慢性肾病的受试者的治疗方案；该方案包括含有可接受的载体和有效量的铁有机化合物的药物组合物，所述铁有机化合物具有至少2mg/cm^2/分钟的溶解速率，其中所述药物组合物以单或多剂量方案施用。

[0035] 本发明还提供用于治疗患有慢性肾病的受试者的药物组合物，所述组合物包括有效量的铁有机化合物，所述铁有机化合物具有至少约2mg/cm^2/分钟的溶解速率。

[0036] 本发明还提供上述药物组合物在制备用于治疗患有慢性肾病的受试者的药物中的应用。

[0037] 附图详述

[0038] 在附图中，所述附图举例说明本发明的具体的实施方案，但是其不应该以任何方式被解释为限制本发明的精神或范围：

[0039] 图1是概括制备本发明所述的新型铁有机化合物的方法的示意图。

[0040] 图2是化学级和药用级柠檬酸铁的安全性能的比较。

[0041] 图3是化学级和药用级柠檬酸铁的功效性能的比较。

[0042] 图4是显示透析患者死亡率和高磷酸盐血症之间的关系的柱状图。

[0043] 图5显示使用6g/天柠檬酸铁治疗的患者(患者编号：2-01-1-029)的血清肌酸酐水平。

[0044] 图6显示使用6g/天柠檬酸铁治疗的患者(患者编号：2-01-1-032)的血清肌酸酐水平。

[0045] 发明详述

[0046] 在附图中，所述附图举例说明本发明的具体的实施方案，但是其不应该解释为限制本发明的精神或者详细描述以避免不必要地模糊本发明。因此，说明书和附图应该视为是举例说明性的，而不是限制性的意义。

[0047] 下文所述的结果表明使用柠檬酸铁，一种按照本文所述的方法生产的铁有机化合物的实例，进行治疗将减少患有慢性肾病的患者中的血清的肌酸酐、磷、钙、和磷产物

(CaxP)浓度。因此,本发明的铁有机化合物,包括但不限于柠檬酸铁,可以用来改善受试者中的慢性肾病(CKD)的发展;例如,CKD的发展可以被预防、逆转、维持、或延迟。

[0048] 本发明不限于使用本文公开的柠檬酸铁。通过遵循本申请的教导,其它的柠檬酸铁化合物、或它们的盐、衍生物、类似物、代谢物或适合用于本发明的方法中的制剂对于本领域的普通技术人员是容易地显而易见的。此外,本发明的方法还包括使用按照本文所述的方法合成的其它铁有机化合物。这些铁有机化合物优选地具有或者包括下述特性:

[0049] 结合磷的高亲和性;

[0050] 在宽pH范围的可溶性;

[0051] 不依赖于pH的快速结合;

[0052] 高溶解性;

[0053] 在整个机体中的低吸收;

[0054] 缺少毒性;

[0055] 可以口服施用;和/或

[0056] 生产廉价。

[0057] 考虑本文所述的数据,本领域的普通技术人员还将容易地认识到,本发明不限于使用按照本文公开的方法生产的铁有机化合物。因此,对于本领域的普通技术人员将是容易地显而易见的,本发明包括使用铁有机化合物治疗慢性肾病的方法,其中所述铁有机化合物具有本文所述的某些特征。

[0058] 在一个实施方案中,按照本文所述的方法生产的铁有机化合物有效用于治疗高磷酸盐血症、代谢性酸中毒、和任何其它对铁有机化合物治疗有反应的病症。由于本发明的铁有机化合物比商购的铁有机化合物更可溶,所以可以使用更少量的本发明的铁有机化合物来有效治疗患有这样的病症的患者。

[0059] 在本发明的一个实施方案中,在生理条件下,本发明的柠檬酸铁比商购形式的柠檬酸铁具有显著更高的水性溶解速率,并且因此据信本发明的柠檬酸铁在以减少的剂量口服有效使用柠檬酸铁时提供显著的改善。通过减少柠檬酸铁的口服有效剂量,据信本发明的柠檬酸铁将提供更低的溃疡性胃肠不利作用的发生频率,所述溃疡性胃肠不利作用的发生与商购柠檬酸铁化合物相关。另外,据信,本发明的柠檬酸铁的增加的溶解速率将提供结合饮食磷酸盐的更快速的作用发生。此外,本发明的铁有机化合物比商购的铁有机化合物在更宽的pH范围内更可溶;因此,本发明的铁有机化合物可以通过溶解在小肠中而更有效。

[0060] 本发明的铁有机化合物可以以本领域通常已知的多种方式施用。包括本发明的铁有机化合物的药物组合物包括,但不限于,固体、液体、或半固体形式,诸如凝胶、糖浆、嚼片或糊剂。本发明的铁有机化合物可以单独或与药用载体组合施用。口服施用形式包括,但不限于,片剂、散剂、混悬液、乳剂、胶囊、粒剂、药片、丸剂、液体、酏剂、或糖浆。所述组合物可以施用给患有对铁有机化合物治疗有反应的疾病的人或其它动物。

[0061] 药用级柠檬酸铁的有效量可以由本领域的普通技术人员容易地确定。例如,有效剂量可以从2到100克/天,优选地2-60克/天。备选地,日常有效量可以是2,4,6,或8克。

[0062] 包括本发明的药用级铁有机化合物如柠檬酸铁的组合物,适用于治疗高磷酸盐血症,或特征在于高的血清磷酸盐水平的其它病症。因此,本发明包括治疗患有各种肾病的受试者或患者;例如,终末期肾病(ESRD),慢性肾病(CKD)或其它相关的肾病,或治疗正在进行

透析但不限于血液透析的受试者和患者。

[0063] 在一个实施方案中，包括药用级的本发明的铁有机化合物如柠檬酸铁的组合物可以用来治疗患有代谢性酸中毒的受试者或患者。其它可以通过将柠檬酸盐转化成碳酸氢盐而减轻的病症也包括在所述的本发明中。

[0064] 在一个实施方案中，使用所述药物组合物的方法包括治疗患有慢性肾病的人或非人受试者或患者。通常存在5个临床阶段的慢性肾病，编号为1-5，其中阶段1是最不严重的，并且阶段5是最严重的。在早期阶段，例如，阶段1和2，不需要透析。当慢性肾病发展到阶段5时，患者可能需要每周进行3次透析治疗。应该注意到，在慢性肾病的所有阶段中都观察到升高的磷酸盐水平。因此，本发明的一个实施方案是使用包括药用级柠檬酸铁的组合物治疗患有早期或中期慢性肾病的受试者或人的方法，以获得更低的血清磷酸盐水平。

[0065] 在另一个实施方案中，提供了治疗患有晚期慢性肾病的正在进行血液透析的人或非人受试者或患者的方法，其通过施用包括本发明的药用级柠檬酸铁的组合物而进行。通常已知血液透析在减少血清磷酸盐水平中不是充分有效的。患有晚期肾病的受试者或人的治疗是适用的，而不管所述受试者或人目前是否正在进行血液透析治疗。

[0066] 本发明的另一个实施方案是使用包含本文所述的药用级柠檬酸铁的组合物治疗患有慢性肾病并且正在进行腹膜透析的受试者或人的方法。已知腹膜透析在减少血清磷酸盐水平中不是充分有效的。

[0067] 本发明提供治疗患有慢性肾病的受试者的方法。通常，所述受试者是人或动物。所述受试者可以患有终末期肾病，或者正在进行肾透析。该方法包括给所述受试者施用有效量的具有至少约2mg/cm^2/分钟的溶解速率的铁有机化合物的步骤。所述溶解速率的代表性范围包括，但不限于，从约2.5mg/cm^2/分钟到约3.0mg/cm^2/分钟.，或从约3.0mg/cm^2/分钟到约3.5mg/cm^2/分钟.，或从约3.5mg/cm^2/分钟到约4.0mg/cm^2/分钟。

[0068] 在一个实施方案中，所述铁有机化合物按照包括下列步骤的方法制备：(a)获得铁离子盐；(b)在有效产生包括多晶型铁氧化物的混合物的条件下向所述铁离子盐中加入碱金属氢氧化物；(c)从所述混合物分离沉淀物；(d)向所述沉淀物加入有机酸；(e)通过加热所述有机酸和所述沉淀物而形成铁有机酸溶液；和(f)通过向所述溶液中加入有机溶剂而从所述铁有机酸溶液沉淀铁有机化合物。

[0069] 在一个实施方案中，所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠，所述铁离子盐是氯化铁六水合物，并且所述有机酸是结晶柠檬酸。

[0070] 通常，所述碱金属氢氧化物(例如，氢氧化钠或氢氧化钾)以小于20ml/分钟、优选约10ml/分钟到约20ml/分钟之间的速率加入，并且在低于40℃、优选地在约10℃到约40℃之间的温度下，将所述碱金属氢氧化物加入到所述铁离子盐中。将所述有机酸和沉淀物加热到约80℃到约90℃之间的温度。通过有机溶剂从所述铁有机酸溶液沉淀所述铁有机化合物包括，在加入所述有机溶剂之前，将所述铁有机酸溶液冷却到低于30℃，优选地将所述铁有机酸溶液冷却到约10℃到约30℃之间的温度。

[0071] 多种有机酸，如柠檬酸、乙酸、异柠檬酸、琥珀酸、延胡索酸、和酒石酸可以用于合成所述铁有机化合物的方法中。在一个实施方案中，所述有机酸是以结晶形式存在的。此外，在合成本文所述的铁有机化合物中可以使用多种有机溶剂，诸如乙醇、甲醇、丁醇、异丙醇、丙酮和四氢呋喃。

[0072] 所述铁有机化合物可以以由本领域的普通技术人员确定的有效剂量施用，例如2-20gm/天。所述铁有机化合物可以口服或者通过由本领域的普通技术人员容易确定的任何其它适当的途径施用。一般地，所述铁有机化合物可以配制成片剂、散剂、混悬液、乳剂、胶囊、锭剂、粒剂、药片、丸剂、液体、酏剂、或糖浆。

[0073] 在一个实施方案中，使用所述铁有机化合物治疗导致受试者中血清肌酸酐和BUN水平减少。在另一个实施方案中，使用所述铁有机化合物治疗导致血清中减少的磷、钙、和磷产物(CaxP)水平。

[0074] 在一个实施方案中，使用所述铁有机化合物治疗将预防、逆转、维持、或延迟慢性肾病的发展。在另一个实施方案中，受试者中的甲状旁腺功能亢进、骨骼病症、或心血管病的发展得到预防、逆转、维持或延迟。在另一个实施方案中，在受试者肾组织中的磷酸钙沉淀得到预防、逆转、维持或延迟。在另一个实施方案中，肾结石形成得到预防、逆转、维持或延迟。在另一个实施方案中，受试者中代谢性酸中毒的发展得到预防、逆转、维持或延迟。

[0075] 本发明还提供治疗患有慢性肾病的受试者的方法，该方法包括给所述受试者施用有效量的铁有机化合物，其中所述铁有机化合物按照包括下述步骤的方法制备：(a)获得铁离子盐；(b)在有效产生包括多晶型铁氧化物的混合物的条件下向所述铁离子盐中加入碱金属氢氧化物；(c)从所述混合物分离沉淀物；(d)向所述沉淀物加入有机酸；(e)通过加热所述有机酸和所述沉淀物而形成铁有机酸溶液；和(f)通过有机溶剂而从所述铁有机酸溶液沉淀铁有机化合物。本发明已经描述了这种合成方法，以生产具有提高的溶解速率(例如，至少约2mg/cm^2/分钟的溶解速率)的铁有机化合物(例如，柠檬酸铁)。这种治疗方法将产生上述治疗效果。

[0076] 本发明还提供治疗患有慢性肾病的受试者的方法，该方法包括给所述受试者施用有效量的铁有机化合物。铁有机化合物的实例包括，但不限于，柠檬酸铁。一般地，所述受试者是人或动物。所述受试者可以患有终末期肾病，或者正在进行肾透析。在一个实施方案中，所述铁有机化合物具有至少约2mg/cm^2/分钟的溶解速率。

[0077] 本发明还提供用于治疗患有慢性肾病的受试者的治疗方案，所述方案包括含有可接受的载体和有效量的具有至少2mg/cm^2/分钟的溶解速率的铁有机化合物的药物组合物，其中所述药物组合物以单或多剂量方案施用。铁有机化合物的一个实例是柠檬酸铁。如在表1中所示，铁有机化合物如具有至少2mg/cm^2/分钟的溶解速率的柠檬酸铁可以用于本方法中。例如，所述铁有机化合物的溶解速率可以从约2.5mg/cm^2/分钟到约3.0mg/cm^2/分钟，或从约3.0mg/cm^2/分钟到约3.5mg/cm^2/分钟.，或从约3.5mg/cm^2/分钟到约4.0mg/cm^2/分钟。通常，所述药物组合物的至少部分通过口服施用。在一个实施方案中，所述受试者患有终末期肾病，并且所述方法可以任选地包括肾透析或腹膜透析。

[0078] 本发明还提供用于治疗患有慢性肾病的受试者的药物组合物，所述组合物包括有效量的具有至少约2mg/cm^2/分钟的溶解速率的铁有机化合物(例如，柠檬酸铁)。在一个实施方案中，所述溶解速率从约2mg/cm^2/分钟到约4mg/cm^2/分钟。通常，所述组合物是以适于口服施用的形式，例如，片剂、散剂、混悬液、乳剂、胶囊、锭剂、粒剂、药片、丸剂、液体、酏剂、或糖浆。

[0079] 本发明还提供上述药物组合物在制备用于治疗患有慢性肾病的受试者的药物中的应用。在一个实施方案中，所述受试者患有终末期肾病或正在进行肾透析。

[0080] 下述实施例意欲举例说明本发明的实施方案，但是其不是意欲限制本发明的范围。

[0081] 实施例1

[0082] 合成药用级铁有机化合物的通用方法

[0083] 合成铁有机化合物的通用方法已经在PCT/US2006/032585和美国临时申请号60/763,253中公开，其通过引用结合在本申请中。代表性的铁有机化合物包括，但不限于，柠檬酸铁。

[0084] 参考图1，流程图10是合成可以用于本发明的铁有机化合物或柠檬酸铁化合物形式的通用方法。起始原料，如在方框20中所示，包括可溶的铁离子盐。所述可溶的铁离子盐可以包括氯化铁六水合物($FeCl_3 6H_2O$)，如在方框21中所示，或任何其它适当的可溶铁离子盐。其次，碱金属氢氧化物(方框30)以特定速率和温度加入到所述可溶的铁离子盐中。以特定速率优选约10ml/分钟和约20ml/分钟之间，和温度范围优选低于40℃加入碱金属氢氧化物导致形成均匀的多晶型铁氧代胶质混悬液。所述碱金属氢氧化物可以包括氢氧化钠、氢氧化钾、或任何其它适当的碱金属氢氧化物，如在方框31中所示。

[0085] 收集所述胶质混悬液沉淀，并且用蒸馏水漂洗(方框40)，以去除任何可溶的杂质。在漂洗后，将沉淀物重悬，并且，如在方框50中所示，将晶态有机酸加入到所述沉淀物中，并且加热到特定的温度范围，优选地在约80℃到约90℃之间。所述有机酸可以包括任何适当的有机酸。方框51列出了一些可以使用的可能有机酸，包括但不限于，柠檬酸、乙酸、异柠檬酸、琥珀酸、延胡索酸、和酒石酸。有机酸的加入允许所述酸与所述沉淀物在溶液中形成络合物。在方框60，使用有机溶剂将所述铁有机化合物从溶液中沉淀出来，以形成新形式的铁有机化合物(方框70)。可以使用各种有机溶剂，包括但不限于，方框61中所述的溶剂，诸如乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、异丙醇、四氢呋喃、或任何其它适当的有机溶剂。

[0086] 合成柠檬酸铁

[0087] 在本发明的一个实施方案中，所述铁有机化合物是柠檬酸铁。用于制备柠檬酸铁的起始原料包括1.85M的氯化铁六水合物($FeCl_3 6H_2O$)溶液。将产生1:3的铁离子和氢氧离子比例所需要的5M氢氧化钠的体积，以小于20ml/分钟、优选在约10ml/分钟到约20ml/分钟之间的速率加入到所述氯化铁六水合物溶液中。将所述混合物的温度保持低于40℃，优选地在约10℃到约40℃之间，同时加入氢氧化钠，以形成氢氧化铁的多晶型铁氧化物胶质混悬液。测定所述混悬液的pH，同时加入氢氧化钠。当pH高于7.0时，将所述混悬液冷却，直到其低于30℃，优选地在约10℃到约30℃之间。然后将所述混悬液通过1mm孔滤器过滤，以分离聚集物，并且然后去除氢氧化铁沉淀物的大颗粒。然后将过滤的氢氧化铁混悬液离心。弃掉上清，并且将沉淀的氢氧化铁再次离心，以去除任何残留的上清。然后用蒸馏水重悬所述氢氧化铁沉淀。再重复离心-重悬步骤两次，以冲洗所述氢氧化铁沉淀并去除可溶于水的杂质。然后将得到的氢氧化铁沉淀物均化处理。

[0088] 将产生1:1的铁离子与柠檬酸盐的比例所需要的柠檬酸的量加入到所述沉淀物中。将所述混合物在油浴中加热到约80℃到约90℃之间，直到混合物的颜色从橙棕色变成透明的深棕色，或者直到所有的氢氧化铁沉淀物溶解。冷却反应物，直到其低于30℃，优选地在约10℃到约30℃之间，并且测量pH，以确定其在0.8和1.5之内。将反应物离心，并且收集上清。通过加入5体积的有机溶剂而将柠檬酸铁从所述上清中沉淀出来。

[0089] 可以使用各种有机溶剂，包括乙醇、甲醇、丁醇、丙酮、异丙醇、或四氢呋喃。当加入溶剂时，搅拌所述混合物，直到浅褐色沉淀物形成。离心所述混悬液，并且弃掉上清。将沉淀物用所述溶剂再冲洗和离心两次。然后将沉淀物在真空烤箱中在环境温度下干燥8-16小时，或者通过任何其它适用的工业方法如流化床干燥而进行干燥。将干燥的沉淀物用研钵和研杵碾磨，并且再在环境温度下干燥8-24小时。将细碎的沉淀物通过磨制再次精细研磨，并且通过45目尺寸(35微米)筛过筛。将新形式的柠檬酸铁粉末再在真空烤箱中干燥或再在流化床干燥中干燥，并且在环境温度下干燥，直到1小时的干燥导致小于0.25％的重量损失。

[0090] 实施例2

[0091] 按照本发明的铁有机化合物的溶解性能

[0092] 按照上述方法生产的铁有机化合物比商购的铁有机化合物在更宽泛的pH水平范围内更可溶。据信，本发明的铁有机化合物的这种溶解性的提高是本发明的铁有机化合物特有的显著大的活性表面积的结果。例如，在pH 8.0，本发明的柠檬酸铁的固有溶解速率比商购的柠檬酸铁高3.32倍。参见表1.

[0093] 将商购柠檬酸铁的固有溶解速率与本发明的柠檬酸铁进行比较。所述固有溶解速率定义为在恒定表面积的条件下纯物质的溶解速率。药物物质的溶解速率和生物利用度受其固体状态的性质影响：结晶性、无定形、多态性、水合、溶剂化、颗粒大小和颗粒表面积。测量的固有溶解速率取决于这些固体状态的性质，并且典型地通过将物质的恒定表面积暴露于适当的溶解介质同时保持恒定的温度、搅拌速率和pH而确定。所述固有溶解速率在表1中描述。

[0094] 表1

[0095] 柠檬酸铁在pH8.0的溶液中在37℃的固有溶解速率

[0096]

样品	丙酮添加的速率(ml/分钟)	固有溶解速率(mg/cm2/分钟)	平均固有溶解速率(mg/cm2/分钟)
RFS-12（西格玛（sigma）/ 商购)	10.0	0.83	0.83
STM-134 (参照物质)	10.0	1.88	1.88
PAN031203A（实验批次 1)	10.0	3.82	3.32
PAN031203B（实验批次 2)	10.0	4.00	
PAN031203C（实验批次 3)	9.5	2.68	
PAN031203D（实验批次 4)	40	2.95	
PAN031203E（实验批次 5)	4.4	3.13	

[0097] 本发明的柠檬酸铁的BET活性表面积比商购柠檬酸铁大至少16倍。参见表2。

[0098] 活性表面积的分析是基于BET理论，该理论描述在气体吸附到固体表面上和在孔的空间内的过程中质量和能量相互作用和相变的现象。在BET活性表面积测量中，确定气体单层的体积，其允许样品的表面积使用由吸附的气体分子单层占据的面积而确定。表2是本发明的柠檬酸铁的活性表面积与商购柠檬酸铁化合物的活性表面积进行比较的比较结果。

[0099] 表2

[0100] 各种形式的柠檬酸铁的BET活性表面积

[0101]

样品	平均溶解速率 (mg/cm2/分钟)	BET 活性表面积
RFS-12-1 (西格玛/商购)	0.76	0.61
RFS-12-2 (西格玛/商购)		
STM-134-1 (参照物质 1)	2.47	16.17
STM-134-2 (参照物质 2)		
STM-182-1 (实验室规格 500 g 批次 1)	2.61	19.85
STM-182-2 (实验室规格 500 g 批次 2)		

[0102] 实施例3

[0103] 在患者中使用和检测药用级柠檬酸铁的方法

[0104] 测试组合物的处理和形式

[0105] 柠檬酸铁以500mg胶囊提供，而安慰剂将以相同外观的胶囊(与包含活性药物的那些不能区分)提供；安慰剂胶囊应该包含山梨糖醇和着色剂，以与活性胶囊的粉末染色相配。安慰剂胶囊外壳应该与活性胶囊外壳相同。

[0106] 保存

[0107] 所有的研究药物供应必须在安全条件下保存，并且在它们在印刷在研究药物容器上的到期日期之后不应该再使用。所述研究药物应该在控制条件下(15到30℃；59到86°F)保存在紧密密闭的容器中，避光保存。

[0108] 剂量

[0109] 最近的试验性研究比较了柠檬酸铁(每天3g)与碳酸钙(每天3g)用于减少患有终末期肾病(ESRD)的患者的血清PO_4。这种柠檬酸铁剂量与轻度但是耐受性GI症状相关。

[0110] 选择用于研究或治疗的柠檬酸铁的剂量可以为每天1-30克柠檬酸铁。其部分可以取决于所提供的制剂的性质。例如，柠檬酸铁胶囊可以以多达约15克/天的日常剂量施用，而片剂形式可以以多达30克/天进行施用。因此，本发明包括非常宽泛范围的给药方案。

[0111] 受试者最佳剂量的滴定

[0112] 在本发明的上下文中，术语“受试者”是指人或非人动物。个体受试者或团体的最佳剂量可以确定如下。每天约1或2克的剂量只建议作为示例性的起始剂量。每日剂量可以随需要而增加，直到观察到理想的结果。

[0113] 本发明的目的不受所用的剂量范围的限制。因此，取决于受试者，所施用的每日剂量可以接近每天30、40、50、60、70、80、90或100克。所述药用级柠檬酸铁的安全性能允许施加宽范围的剂量。

[0114] 此外，本发明的目的不限于胶囊和片剂作为口服制剂。本领域已知宽泛种类的口服制剂可以适用于本发明。

[0115] 剂量方案的示例性实例

[0116] 下文提供一个给药方案的非限制性实例。这不意味着将本发明限制为怎样选择有效量的柠檬酸铁，或者提供柠檬酸铁的形式，或者每天施用所述组合物的频率。下述仅是举例说明柠檬酸铁和安慰剂可以怎样施用；例如，作为相同外观的500mg的胶囊。所有的患者随三餐中的每一餐接受(以盲性方式)4粒胶囊，以每日基础，持续28天。患者被指导在他们饭后(早餐、午餐和晚餐)10分钟内服用研究药物。

[0117] 在每餐服用的安慰剂和活性胶囊的数量如下：

[0118] 研究的安慰剂组：

[0119] 4粒安慰剂胶囊，与早餐同服

[0120] 4粒安慰剂胶囊，与午餐同服

[0121] 4粒安慰剂胶囊，与晚餐同服

[0122] 研究的柠檬酸铁2g/天组：

[0123] 1粒柠檬酸铁胶囊和3粒安慰剂胶囊，与早餐同服

[0124] 1粒柠檬酸铁胶囊和3粒安慰剂胶囊，与午餐同服

[0125] 2粒柠檬酸铁胶囊和2粒安慰剂胶囊，与晚餐同服

[0126] 柠檬酸铁4g/天组：

[0127] 2粒柠檬酸铁胶囊和2粒安慰剂胶囊，与早餐同服

[0128] 3粒柠檬酸铁胶囊和1粒安慰剂胶囊，与午餐同服

[0129] 3粒柠檬酸铁胶囊和1粒安慰剂胶囊，与晚餐同服

[0130] 柠檬酸铁6g/天组：

[0131] 4粒柠檬酸铁胶囊，与早餐同服

[0132] 4粒柠檬酸铁胶囊，与午餐同服

[0133] 4粒柠檬酸铁胶囊，与晚餐同服

[0134] 临床时间表和评估

[0135] 每名患者参与本试验持续达8周：筛查期间(约1-2周)，1-2周淘汰，和使用研究药物治疗4周。

[0136] 筛查访问1(研究日第-30到-15天)

[0137] 在第一次筛查访问将进行下述程序：

[0138] 1.医药史，包括伴随的药物。

[0139] 2.人口统计学数据。

[0140] 3.体检，包括身高、体重和生命体征。

[0141] 4.饮食回忆，使用24小时回忆方法，以评估钙和磷的饮食摄入，在筛查期间进行3次，以包括一个透析日，一个非透析日，和一个周末。注意：饮食回忆也可以部分或全部在淘汰期间进行。

[0142] 5.实验室评估：

[0143] a血液学：使用微分进行全血计数(CBC)，血小板。

[0144] b化学：钠、钾、氯化物、碳酸氢盐、血尿氮(BUN)、肌酸酐、葡萄糖(随机)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素、总蛋白质、白蛋白、血清钙、血清磷酸盐、镁

[0145] c总和LDL胆固醇水平

[0146] d血清(对于分娩可能性的妇女的3-HCG)

[0147] e铁全体:血清铁、铁蛋白、运铁蛋白饱和百分数、和总的铁结合能力

[0148] 6. 12-导联ECG。

[0149] 7.患者将被给与关于淘汰期(研究日-14到-1)的指示:

[0150] a在第-14天停服所有的磷酸盐-结合剂

[0151] b在第-14天停止任何铁治疗(口服的或静脉内的)

[0152] c在参与之前已经接受稳定剂量的维生素D或钙三醇持续1个月的患者被指导在整个研究过程中维持它们目前的剂量

[0153] d建议患者避免饮食、含钙或镁抗酸剂(其它药物)的改变。

[0154] 筛查访问2(研究日第-7+/-1天)

[0155] 实验室评估血清PO_4。在2周的淘汰期结束之前,第-7天具有≥5.5mg/dL和≤10mg/dL的血清PO_4的患者可能被随机化。随机化的日期将自动变成第0天。在第-7天具有≥10mg/dL的磷酸盐水平的患者将从本研究中去掉,并且被指导继续他们在研究之前的药物。

[0156] 研究日第0天(随机化并且给药)

[0157] 1.体检,包括体重和生命体征。

[0158] 2.不利事件询问。

[0159] 3.伴随的药物询问。

[0160] 4.基线实验室评估:

[0161] a.血清PO4;

[0162] b.血清Ca;

[0163] c.铁全体:血清铁,铁蛋白,运铁蛋白饱和百分数,和总的铁结合能力。基线实验室评估可以在第0天前多达3天进行。

[0164] 5.具有≥.5mg/dL和≤10mg/dL的PO_4水平的患者将被随机化,并且将被分配15-天的研究药物供应。患者应该被指示在第0天开始在吃完它们的下一餐后10分钟内服用研究药物。

[0165] 研究日第14天(中点评估)

[0166] 下述程序将在研究日第14+/-1天进行。

[0167] 1.体检,包括体重和生命体征。

[0168] 2.不利事件询问。

[0169] 3.伴随药物询问。

[0170] 4.分配另一个15-天的研究药物供应。所有的退回来的胶囊都应该计数并且记录在病理报告表上。

[0171] 5.实验室评估:

[0172] a.血液学:使用微分的CBC,血小板。

[0173] b.化学:钠、钾、氯化物、碳酸氢盐、BUN、肌酸酐、葡萄糖(随机)、AST、ALT、ALP、总胆红素、总蛋白质、白蛋白、钙、磷酸盐、镁。

[0174] c.铁全体:血清铁、铁蛋白、运铁蛋白饱和百分数、和总的铁结合能力

[0175] d.总和LDL胆固醇水平。

[0176] 注意:在第14天具有>10mg/dL的磷酸盐水平的患者将从本研究中去掉,并且被指

示继续他们研究之前的药物。

[0177] 研究日第28天(研究评估的末期)

[0178] 下述程序将在研究日第28+/-1天或在早期终止的那一天进行。

[0179] 1.体检,包括体重和生命体征。

[0180] 2.不利事件询问。

[0181] 3.伴随药物询问。

[0182] 4.实验室评估:

[0183] a.血液学:使用微分的CBC,血小板。

[0184] b.化学:钠、钾、氯化物、碳酸氢盐、BUN、肌酸酐、葡萄糖(随机)、AST、ALT、ALP、总胆红素、总蛋白质、白蛋白、钙、磷酸盐、镁。

[0185] c.总和LDL胆固醇水平

[0186] d.铁全体:血清铁、铁蛋白、运铁蛋白饱和百分数、和总的铁结合能力。

[0187] 5. 12-导联ECG

[0188] 6.在本研究结束后,患者将被指示继续他们在研究之前的药物。

[0189] 数据处理和分析

[0190] GloboMax将是主要的数据管理、监测和调整中心。病理报告表(CRF)将提供给每一名受试者。在CRFs上受试者将不被用姓名或姓名的首字母进行确定。CRF将被在临床地点进行监测,并且由GloboMax研究监控器收集。审核的CRFs将被用来生成电子数据文件。

[0191] 3大类终点反映在开始就被注意的生化和临床问题。其它的临床和生化问题在它们出现时注意。因此,所述终点不意味着限制在这些或将来研究中收集到的相关发现和测量的总数。

[0192] 初级终点

[0193] 在第14和28天血清PO_4浓度从基线的变化。

[0194] 二级终点

[0195] 在第14和28天血清钙浓度从基线的变化。

[0196] 在第14和28天铁、铁蛋白、运铁蛋白饱和百分数、和总的铁结合能力从基线的变化。

[0197] 在第14和28天$Ca'PO_4$产物从基线的变化。

[0198] 安全性终点

[0199] 安全性将通过在每次研究访问记录不利事件和体检结果、生命体征和实验室检测而进行监测。

[0200] 基于实验室数据,还已经设定了关于从本研究退出的特别规则以确保患者安全。这样的标准的非限制性实例由下述举例说明:

[0201] 如果在研究期间的过程中的任何时间患者的血清磷酸盐水平升高到≥10mg/dL,那么患者将退出本研究。

[0202] 实施例4

[0203] 关于柠檬酸铁对患有终末期肾病(ESRD)的患者的血清磷酸盐的影响的随机化、双盲、安慰剂对照的、剂量范围研究

[0204] 目的:(1)确定以每天2,4和6g的剂量,TID(每天三次)施用,持续28天的柠檬酸铁

对患有终末期肾病(ESRD)的患者中血清磷酸盐(PO4)水平的影响。(2)评估以每天2,4,6g的剂量,TID施用,持续28天的柠檬酸铁在患有ESRD的患者中的安全性。

[0205] 研究药物:在美国系列号11/206,981和WO 2004/07444中公开的柠檬酸铁。

[0206] 研究方案:随机化、双盲的、安慰剂对照的、剂量范围研究,以评估柠檬酸铁对患有ESRD进行血液透析的患者中的血清磷酸盐浓度的影响。患者在研究的第14和28天进行评估,评估通过血清磷酸盐浓度检测的功效。也评估了接受一或多剂量的研究药物的患者的安全性。

[0207] 研究持续时间:8周(包括筛查期,2周淘汰,4周治疗)

[0208] 结果表明,以0,2,4和6gm/天(饭后立即,即,10分钟内给药,TID)降低了血清PO4和Ca*PO4。柠檬酸铁口服施用,并且每天相等地给药3次。

[0209] 柠檬酸铁降低患有ESRD的患者中的血清磷酸盐水平的能力得到证明。在使用安慰剂、2,4,和6gm/天的28天过程中,在血清钙水平中没有观察到显著的变化。然而,Ca*PO4水平下降,并且在第14和28天,对于6gm/天的剂量都是统计学显著的。结果还表明钙化可以在使用柠檬酸铁治疗后逆转或稳定。下表总结本研究的数据。

[0210] 表3

[0211] 结果总结

[0212]

	剂量响应	统计学显著性	线性回归
血清 PO4 (mg/dL)			
第 14 天	无	无	P=0.0523
第 28 天	是	是 (6g/天)	P=0.0073
血清 Ca (mg/dL)			
第 14 天	无	无	N.S.
第 28 天	无	无	N.S.
Ca x PO4 $(mg/dL)^2$			
第 14 天	是	无	P=0.0401
第 28 天	是	是 (6g/天)	P=0.0158

[0213] *N.S.:不显著

[0214] 表4

[0215] 血清[PO4](mg/dL)总结

[0216]

	安慰剂 (N=16)	2 g/天 (N=31)	4 g/天 (N=32)	6 g/天 (N=32)	剂量响应
在第 0 天的血清 [PO4] (mg/dL)	7.2±1.43	7.2±1.23	7.1±1.27	7.3±1.33	N/A
在第 14 天的血清 [PO4] (mg/dL)	6.7±1.22	6.7±1.50	6.4±1.56	6.3±1.72	无 (P=0.0523)
在第 28 天的血清 [PO4] (mg/dL)	7.2±1.19	6.9±2.22	6.0±1.33	5.8±1.76*	是

[0217] *P＜0.05,与安慰剂比较,基线变化的显著差异

[0218] 表5

[0219] 血清[Ca](mg/dL)总结

[0220]

	安慰剂 (N=16)	2 g/天 (N=31)	4 g/天 (N=32)	6 g/天 (N=32)	剂量响应
在第 0 天的血清 [Ca] (mg/dL)	8.71±0.779	8.78±0.981	9.02±0.913	8.99±0.812	无
在第 14 天的血清 [Ca] (mg/dL)	8.91±0.782	9.01±1.232	9.47±0.990	9.13±0.909	无
在第 28 天的血清 [Ca] (mg/dL)	8.74±0.830	9.00±0.953	9.29±0.960	9.26±0.865	无

[0221] *P＜0.05,与安慰剂比较,基线变化的显著差异

[0222] 表6

[0223] 血清[Ca]*[PO4](mg/dL)^{2}的总结

[0224]

	安慰剂 (N=16)	2 g/天 (N=31)	4 g/天 (N=32)	6 g/天 (N=32)	剂量响应
在第 0 天的 [Ca]*[PO4] $(mg/dL)^2$	62.8±13.91	62.9±13.25	63.5±10.69	65.8±12.19	N/A
在第 14 天的 [Ca]*[PO4] $(mg/dL)^2$	59.9±12.19	60.3±16.50	59.9±13.89	57.5±16.27	是
在第 28 天的 [Ca]*[PO4] $(mg/dL)^2$	63.2±12.55	61.7±21.25	55.4±13.36	54.1±17.68*	是

[0225] *P＜0.05,与安慰剂比较,基线变化的显著差异

[0226] 表7

[0227] 治疗出现的不利事件

[0228]

	安慰剂 (N=16) #事件(%)	2 g/天 (N=33) #事件(%)	4 g/天 (N=34) #事件(%)	6 g/天 (N=33) #事件(%)
具有至少一次不利事件的受试者的总数(T#at1AE)	**7 (43.8)**	**16 (48.5)**	**12 (35.3)**	**17 (51.5)**
通过优选术语(PT)分类				
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	**4 (11.8)**	2 (6.1)
腹泻	**2 (12.5)**	3 (9.1)	1 (2.9)	1 (3.0)
通过系统器官种类/PT 分类				
GI 疾病(参见上述 PT)	**4 (25.0)**	**8 (24.2)**	**10 (29.4)**	**10 (30.3)**
一般疾病	**2 (12.5)**	**4 (12.1)**	2 (5.9)	**4 (12.1)**
传染病和流行病	**2 (12.5)**	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (3.0)
皮肤和 SC 组织疾病	0 (0,0)	3 (9.1)	0 (0.0)	**4 (12.1)**
通过 SOC/PT/严重性分类				
T#at1AE, 轻度	**7 (43.8)**	**13 (39.4)**	**9 (26.5)**	**14 (42.4)**
T#at1AE, 中度	0 (0.0)	**6 (18.2)**	3 (8.8)	2 (6.1)
T#at1AE, 重度	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (3.0)
GI 疾病, 轻度	**4 (25.0)**	**6 (18.2)**	**8 (23.5)**	**9 (27.3)**
通过 SOC/PT/关系分类				
T#at1AE, 确切	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
T#at1AE, 很可能	1 (6.3)	2 (6.1)	2 (5.9)	**5 (15.2)**
T#at1AE, 可能	**3 (18.8)**	**5 (15.2)**	6 **(17.6)**	2 (6.1)
GI 疾病, 确切	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0229]

	安慰剂 (N=16) #事件(%)	2 g/天 (N=33) #事件(%)	4 g/天 (N=34) #事件(%)	6 g/天 (N=33) #事件(%)
GI 疾病，很可能	1 (6.3)	2 (6.1)	2 (5.9)	**5 (15.2)**
GI 疾病，可能	**3 (18.8)**	3 (9.1)	**6 (17.6)**	1 (3.0)

[0230] 如在图2和3中所示，使用药用级柠檬酸铁治疗与化学级柠檬酸铁相比提供一些优点。通常，尽管药用级柠檬酸铁表现出与化学级柠檬酸铁的功效近似相等的功效，但是它获得这一结果具有比化学级柠檬酸铁更少的不利副作用。

[0231] 图2还显示与施用药用级柠檬酸铁相关的不利副作用能够和与安慰剂相关的那些没有统计学差别。这种安全特性的优点在于，个体患者可以使他的药用级柠檬酸铁给药在宽的剂量范围内滴定，而更少考虑副作用。以这种方法，可以定制患者的个体治疗以适合其特定的需要和耐受性。

[0232] 血清肌酸酐水平的下降

[0233] 肾小球滤过率(GFR)水平与结构性肾损伤相关，并且用作测定肾功能的金标准。GFR可以通过生物标记血清肌酸酐进行评估。当肾功能恶化时，肾脏失去它有效排泄肌酸酐的功能，并且导致肌酸酐滞留在机体内。因此，血清肌酸酐的增加表明降低的GFR，并且是肾脏恶化的主要征兆。

[0234] 在II期临床研究："关于柠檬酸铁对患有终末期肾病(ESRD)的患者的血清磷酸盐的影响的随机化、双盲、安慰剂对照的、剂量范围研究"的开放-标记延伸中，向一些患者施用2～6g/天的柠檬酸铁，并且监测血清肌酸酐水平以评估肾功能。一些接受6g/天的柠檬酸铁的患者似乎具有减少的血清肌酸酐水平的趋势，其暗示柠檬酸铁可以改善、延迟、和停止或预防慢性肾病的发展。来自2名患者的结果显示在图5-6中。

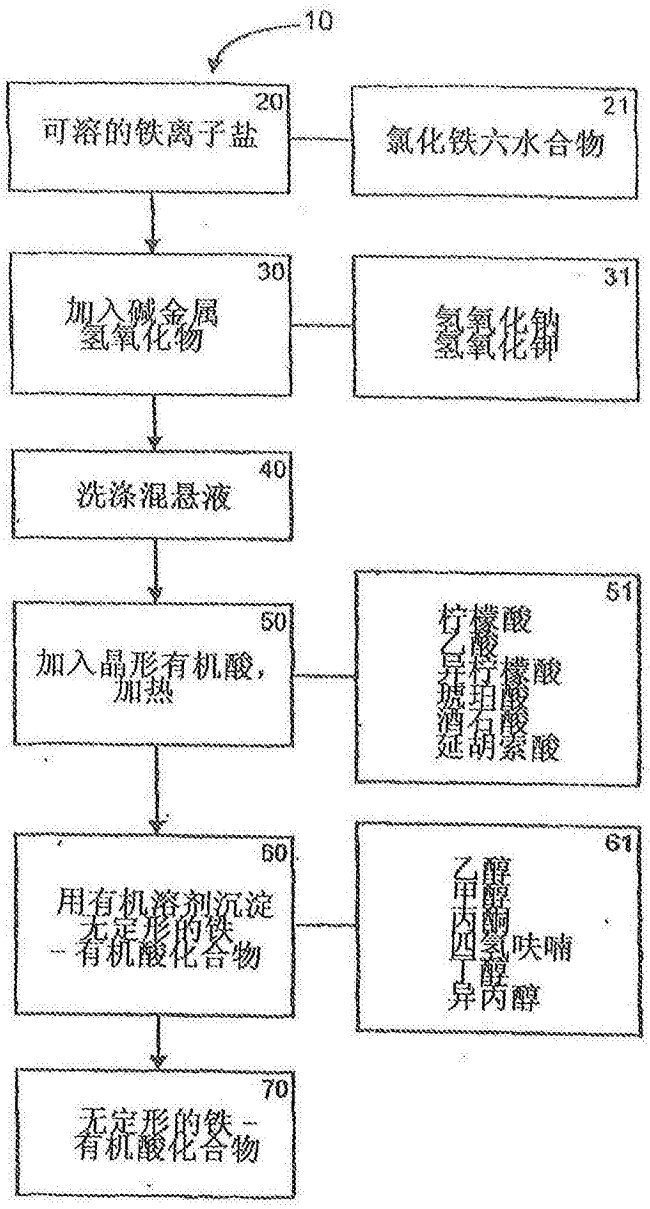
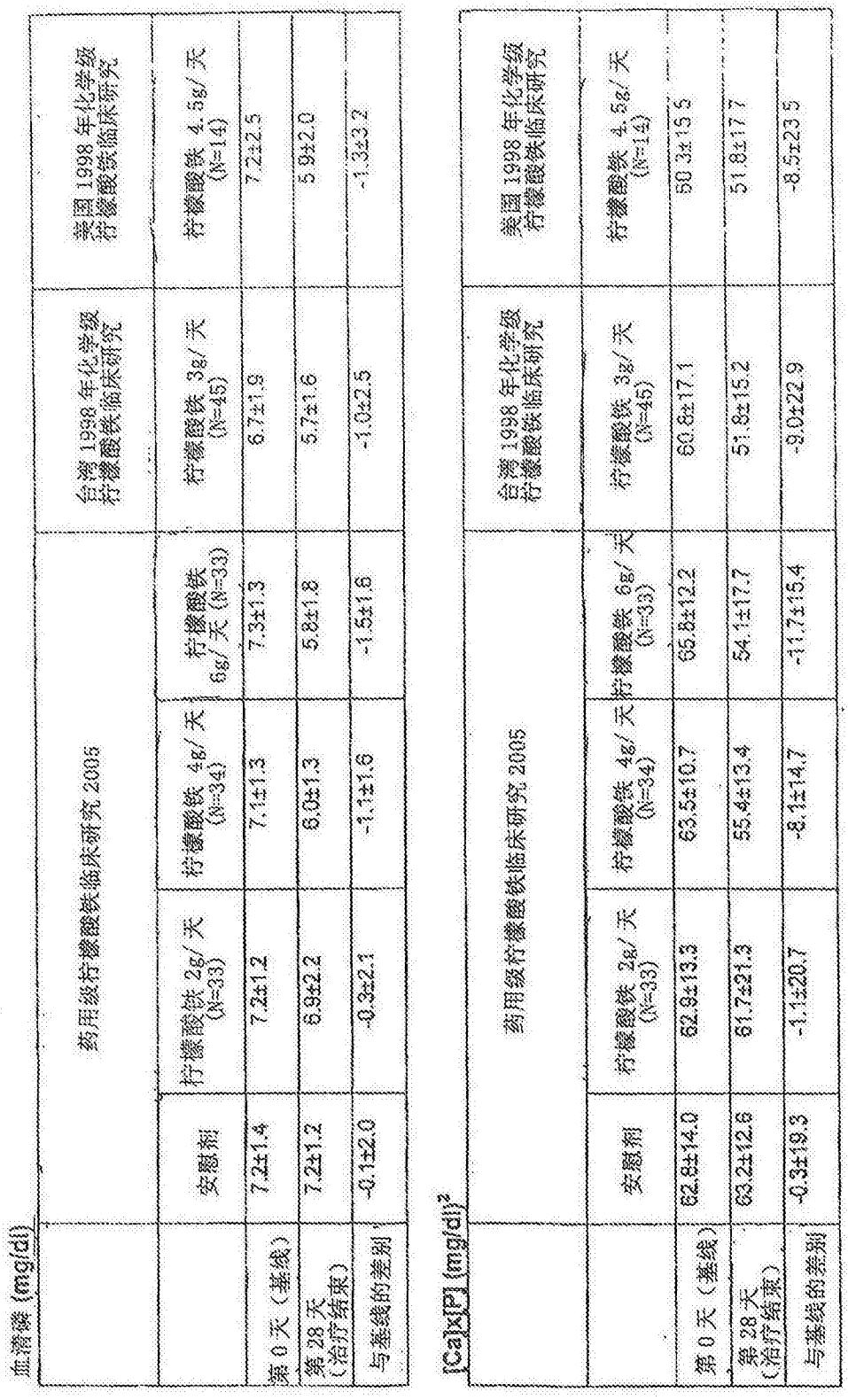

10
20
可溶的铁离子盐
21
氯化铁六水合物
30
加入碱金属氢氧化物
31
氢氧化钠
氢氧化钾
40
洗涤混悬液
50
加入晶形有机酸，加热
51
柠檬酸
乙酸
异柠檬酸
琥珀酸
酒石酸
延胡索酸
60
用有机溶剂沉淀无定形的铁-有机酸化合物
61
乙醇
甲醇
丙酮
四氢呋喃
丁醇
异丙醇
70
无定形的铁-有机酸化合物

图1

	药用级柠檬酸铁 II 期临床研究 2005								台湾 1998 年化学级柠檬酸铁临床研究		美国 1998 年化学级柠檬酸铁临床研究	
	安慰剂 (N=16)		柠檬酸铁 2g/天 (N=33)		柠檬酸铁 4g/天 (N=34)		柠檬酸铁 6g/天 (N=33)		柠檬酸铁 3g/天 (N=45)		柠檬酸铁 4.5g/天 (N=14)	
	#事件	%	#事件	%	#事件	%	#事件	%	#事件	%	#事件	%
腹泻	2	12.5%	3	9.1%	1	2.9%	1	3.0%	9	20.0%	3	21.4%
松散便	1	6.3%	0	0.0%	1	2.9%	1	3.0%	3	6.7%	5	35.7%
便秘	0	0.0%	0	0.0%	2	5.9%	1	3.0%	4	8.9%	1	7.1%
气胀病	1	6.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	3.0%	5	11.1%	3	21.4%
恶心	0	0.0%	2	6.1%	0	0.0%	1	3.0%	0	0.0%	0	0.0%

图2



血清磷 (mg/dl)

	药用级柠檬酸铁临床研究 2005				台湾 1998 年化学级柠檬酸铁临床研究		美国 1998 年化学级柠檬酸铁临床研究
	安慰剂	柠檬酸铁 2g/天 (N=33)	柠檬酸铁 4g/天 (N=34)	柠檬酸铁 6g/天 (N=33)	柠檬酸铁 3g/天 (N=45)	柠檬酸铁 4.5g/天 (N=14)
第 0 天（基线）	7.2±1.4	7.2±1.2	7.1±1.3	7.3±1.3	6.7±1.9	7.2±2.5
第 28 天（治疗结束）	7.2±1.2	6.9±2.2	6.0±1.3	5.8±1.8	5.7±1.6	5.9±2.0
与基线的差别	-0.1±2.0	-0.3±2.1	-1.1±1.6	-1.5±1.6	-1.0±2.5	-1.3±3.2

[Ca]x[P] (mg/dl)²

	药用级柠檬酸铁临床研究 2005				台湾 1998 年化学级柠檬酸铁临床研究	美国 1998 年化学级柠檬酸铁临床研究
	安慰剂	柠檬酸铁 2g/天 (N=33)	柠檬酸铁 4g/天 (N=34)	柠檬酸铁 6g/天 (N=33)	柠檬酸铁 3g/天 (N=45)	柠檬酸铁 4.5g/天 (N=14)
第 0 天（基线）	62.8±14.0	62.8±13.3	63.5±10.7	65.8±12.2	60.8±17.1	60.3±15.5
第 28 天（治疗结束）	63.2±12.6	61.7±21.3	55.4±13.4	54.1±17.7	51.8±15.2	51.8±17.7
与基线的差别	-0.3±19.3	-1.1±20.7	-8.1±14.7	-11.7±15.4	-9.0±22.9	-8.5±23.5

图3

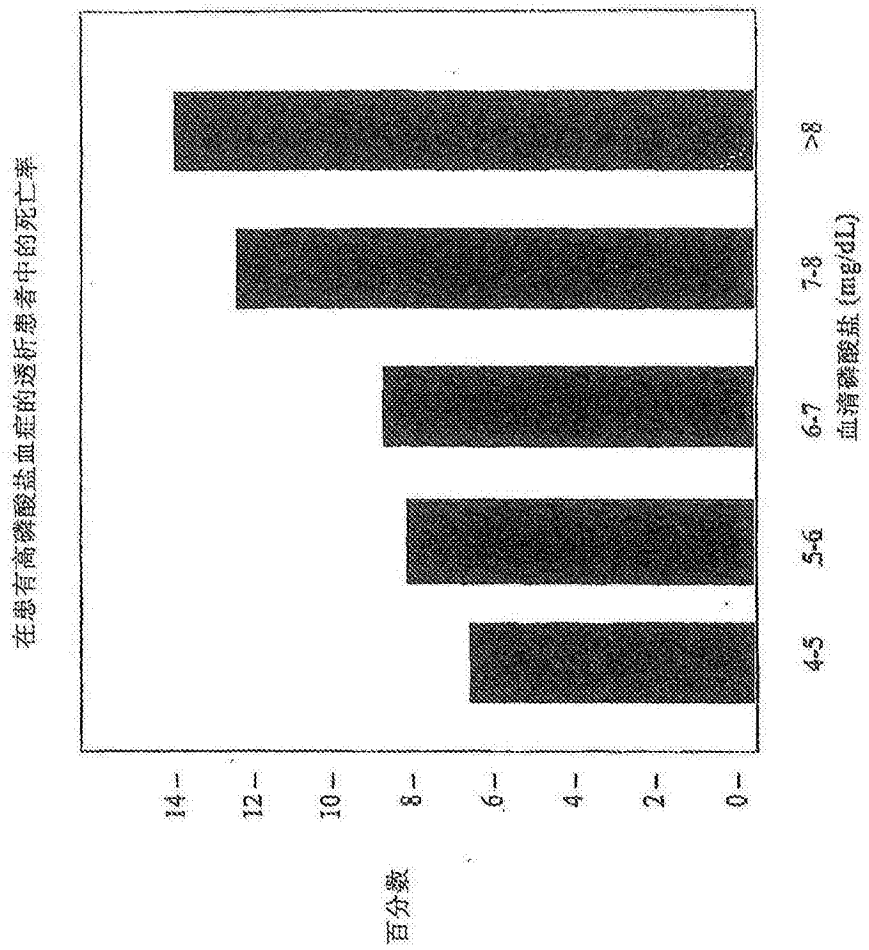

在患有高磷酸盐血症的透析患者中的死亡率
百分数
14
12
10
8
6
4
2
0
4-5
5-6
6-7
7-8
>8
血清磷酸盐 (mg/dL)

图4

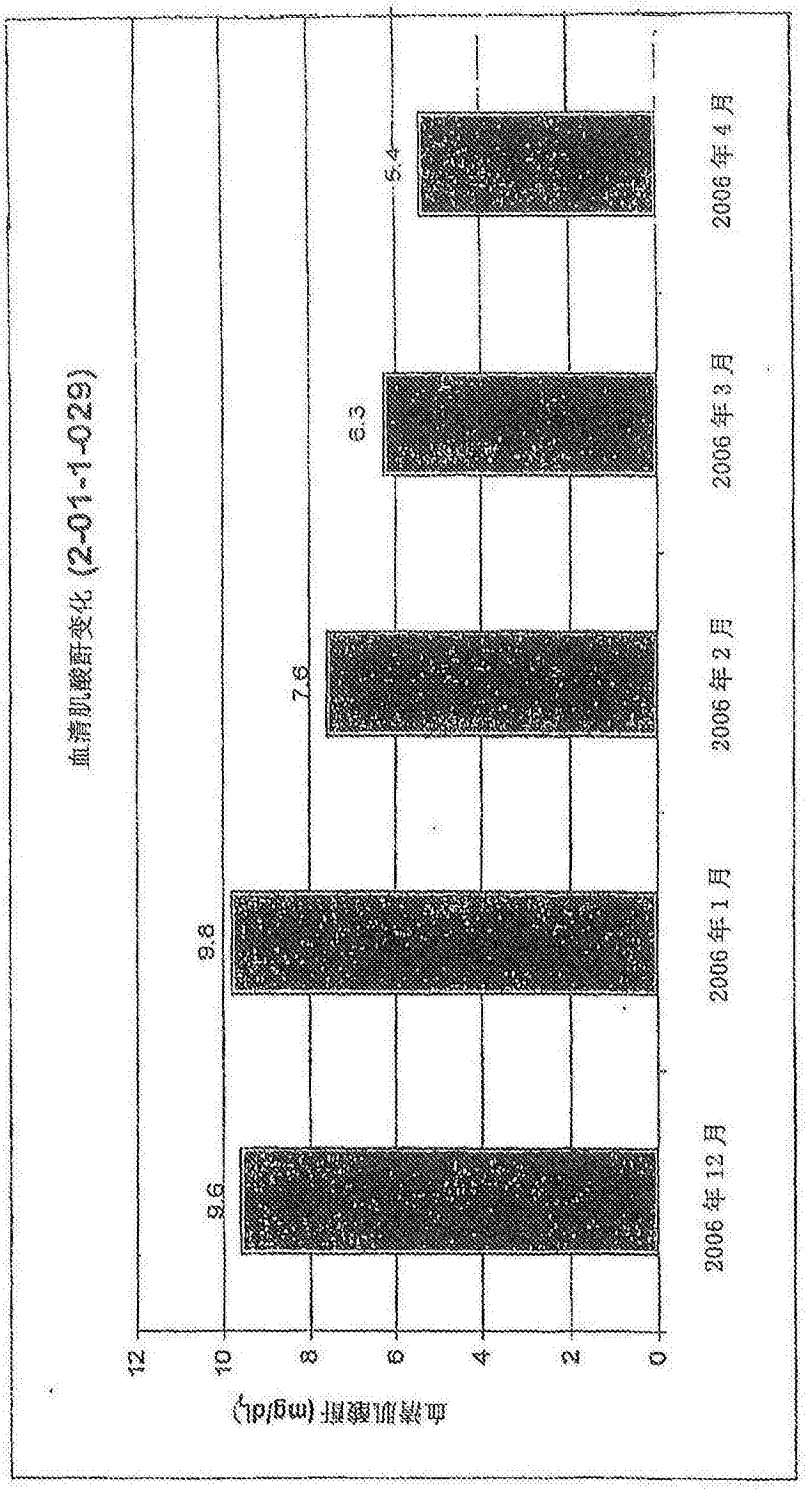

血清肌酸酐变化 (2-01-1-029)
血清肌酸酐 (mg/dL)
12
10
8
6
4
2
0
9.6
9.8
7.6
6.3
5.4
2006 年 12 月
2006 年 1 月
2006 年 2 月
2006 年 3 月
2006 年 4 月

图5

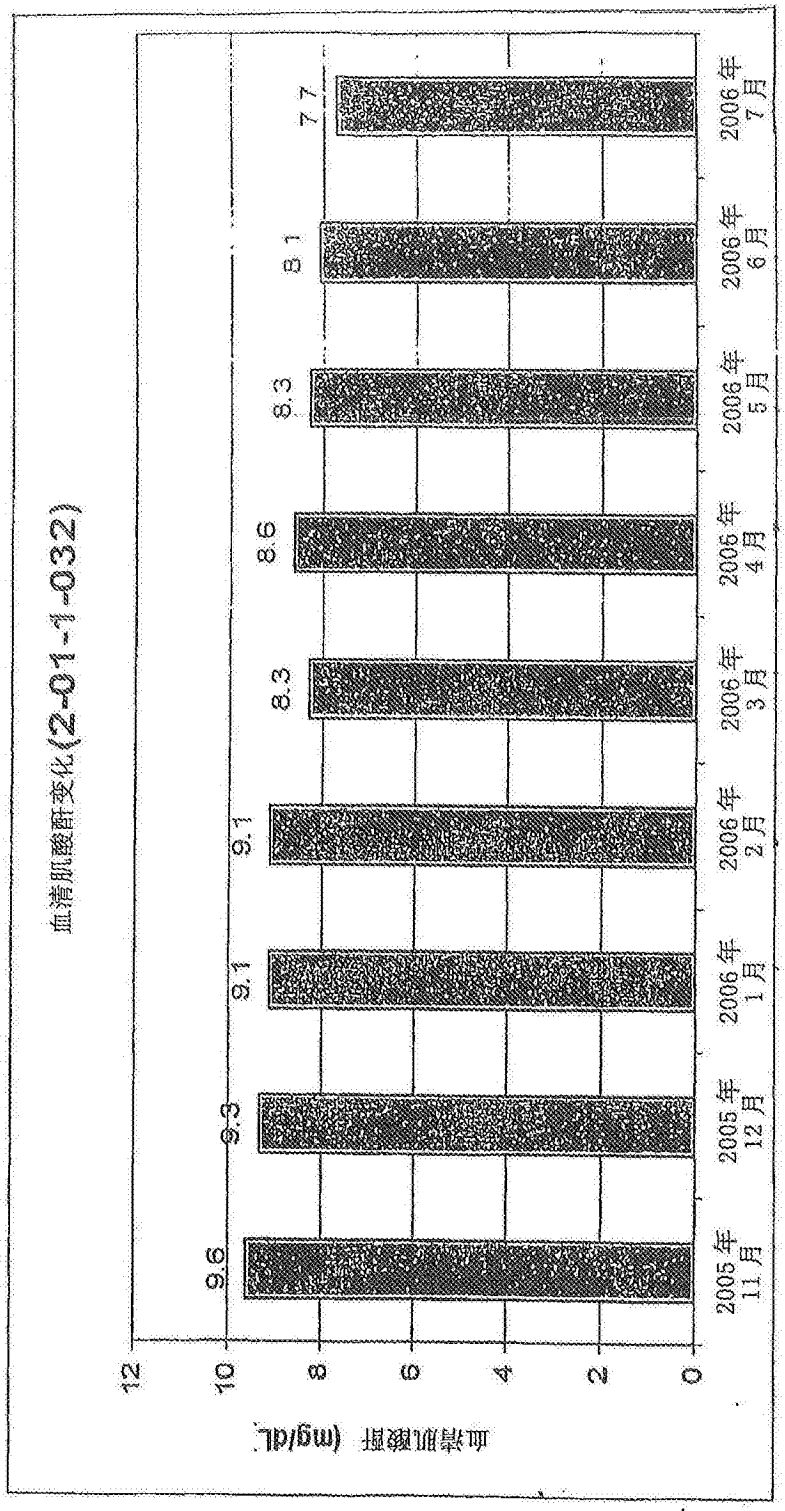

血清肌酸酐变化(2-01-1-032)
血清肌酸酐 (mg/dL)
12
10
8
6
4
2
0
9.6
9.3
9.1
9.1
8.3
8.6
8.3
8.1
7.7
2005年 11月
2005年 12月
2006年 1月
2006年 2月
2006年 3月
2006年 4月
2006年 5月
2006年 6月
2006年 7月

图6