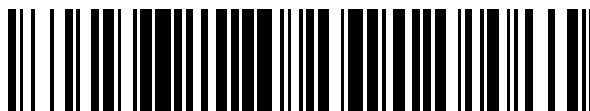


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 421**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09252572 .4**
96 Fecha de presentación: **06.11.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2191831**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2010**

54 Título: **MODIFICACIÓN DE TRATAMIENTO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA ATÍPICA**

30 Prioridad:
10.11.2008 US 113107 P
27.07.2009 US 228943 P
03.09.2009 US 553292
22.04.2009 US 428393

73 Titular/es:
INTERMUNE, INC.
3280 BAYSHORE BOULEVARD
BRISBANE, CA 94005-1021, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2012

72 Inventor/es:
Bradford, Williamson Ziegler y
Szwarcberg, Javier

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2012

74 Agente/Representante:
Urizar Anasagasti, José Antonio

ES 2 387 421 T3

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

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES

Campo de la Revelación

5 [0001] La revelación se refiere generalmente a la pirfenidona y usos para reducir los efectos adversos asociados con el tratamiento de enfermedades y trastornos. Más particularmente, la revelación se refiere a la pirfenidona y usos para reducir la función hepática anomal asociada con terapia de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona ("pirfenidona").

Breve Descripción de la Tecnología Relacionada

10 [0002] Las Patentes estadounidenses N°. 3,974,281, 4,042,699, y 4,052,509 generalmente se refieren a la administración de pirfenidona. Las Patentes estadounidenses N°.5,310,562, 5,518,729, y 5,716,632, todas a Margolin.

15 [0003] La fibrosis pulmonar puede ser causada por un número de afecciones diferentes, incluyendo sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca, enfermedad vascular del colágeno, y exposición por inhalación. La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es una entidad distinta, caracterizada por dificultad al respirar, anomalías radiográficas, y pérdida progresiva de la función pulmonar. Es invariablemente progresiva, y implica un pronóstico grave con una esperanza media de vida de 2 a 3 años.

[0004] La pirfenidona ha sido administrada a pacientes de IPF. En un estudio de uso compasivo, Raghu et al. ("Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study." Am J Respir Crit Care Med 159:1061-1069, 1999) informó sobre la administración de pirfenidona. No fueron notados acontecimientos adversos en hematología o química sanguínea.

20 [0005] Nagai et al. condujo un estudio incontrolado a etiqueta abierta de pirfenidona en pacientes ("Open label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis." Internal Medicine 41:1118-1123, 2002). Durante el tratamiento, no se informaron disfunciones de hígado, anomalías hematológicas, o reacciones alérgicas o de shock.

25 [0006] Moises et al. "A double-blind, multicenter study comparing pirfenidone y prednisone fo moderate-to-severe pulmonary fibrosis." Chest 124:1165, 2003 informó de admisnitración de pirfenidona.

[0007] Azuma et al. "Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Am J Respir Crit Care Med 171:1040-1047, 2005) describe la administración de pirfenidona hasta un máximo de 1800 mg/día de pirfenidona, e infoma de un protocolo para la reducción escalonada y reexposición con medicamentos tras un suceso adverso.

30 [0008] La función anomal del hígado puede manifestarse como anomalías en niveles de biomarcadores de función hepática, incluyendo alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina, y/o fosfatasa alcalina, y puede ser un indicador de lesión de hígado inducida por medicamentos. Ver FDA Draft Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, October 2007.

RESUMEN

35 [0009] Un aspecto de la invención propociona pirfenidona para administrar una dosis terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente que ha presentado biomarcadores anormales de función hepática de acuerdo con las reivindicaciones tras la administración de pirfenidona para el tratamiento de la fibrosis, por ejemplo fribrosis pulmonar idiopática (IPF) como se establece en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, es identificado un paciente que presenta un nivel considerablemente anomal de uno, dos, tres, o más marcadores biológicos de función hepática, por ejemplo el nivel de una anomalía de Grado 2 , tras la administración de una dosis total objetivo original de pirfenidona, por ejemplo 2400 mg/día o 2403 mg/día. En tales pacientes, la dosis de pirfenidona es reducida o suspendida hasta que los niveles de los biomarcadores anormales se aproximen o estén dentro de un campo nomal, tras lo cual la pirfenidona es para administrar a pacientes dosis crecientes de pirfenidona, hasta la dosis total objetivo original. Alternativamente, la dosis de pirfenidona no se reduce en absoluto, pero los marcadores biológicos del hígado continúan siendo supervisados. En otra realización, tras una reducción o suspensión temporal opcional de dosis, la pirfenidona es para administrar a pacientes pirfenidona en una dosis permanentemente reducida de 1602 mg/día. Como aquí se usa, "dosis original total objetivo " significa la dosis terapéuticamente efectiva aprobada por la U.S. Food and Drug Administration o agencia similar en un país extranjero, opcionalmente otro diferente a Japón. En algunas realizaciones, la dosis original total objetivo es de 2400 mg/día o 2403 mg/día de pirfenidona, o 34 mg/kg/día (por ejemplo 33-35 mg/kg/día) de acuerdo a las reivindicaciones, o a partir de 2200 a 50 2600 mg/día de pirfenidona, o desde 31 mg/kg/día hasta 37 mg/kg/día de acuerdo a las reivindicaciones. La dosis total es administrada una, dos o tres veces por día.

55 [0010] De este modo, la invención propociona pirfenidona para administrar pirfenidona a un paciente en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día tras identificar que el paciente ha presentado una anomalía de Grado 2 en la función hepática tras la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, la invención implica continuar la dosis total objetivo, por ejemplo de 2400 mg/día o 2403 mg/día, sin suspenderse temporalmente o reducirse la dosis. Los biomarcadores de función de hígado del paciente pueden continuar siendo supervisados. En algunas realizaciones la invención implica (a) administrar una dosis inferior a 2400 mg/día durante un período de tiempo, por ejemplo, una

semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, seis semanas, o dos meses, seguido de (b) administración de una dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día. En realizaciones específicas, la pirfenidona es temporalmente suspendida antes del paso (a).

5 [0011] En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: (a) administrar 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelvan a Grado 0 o Grado 1, y (b) administrar la dosis total original objetivo durante al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis diaria total es administrada tres veces por día, con comida.

10 [0012] En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: (a) administrar 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelva a Grado 0 o Grado 1, (b) administrar 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante una semana, y (c) administrar la dosis total original objetivo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis total es administrada tres veces por día, con comida.

15 [0013] En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: (a) suspendiendo la pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelvan a Grado 0 o Grado 1, (b) administrando 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante una semana, (c) administrando 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante una semana, y (d) administrando la dosis total original objetivo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis total diaria es administrada tres veces por día, con comida.

20 [0014] Alternativamente, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática en una dosis permanentemente reducida, por ejemplo 800 o 801 mg/día, o 1600 o 1602 mg/día. En algunas realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: administrando 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. En algunas realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: (a) administrando 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de los límites normales, y (b) administrando 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años.

25 [0015] En otras realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: (a) suspender la pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelvan a Grado 0 o Grado 1, (b) administrar 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de los límites normales, y (c) administrar 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. En otras realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: (a) suspender la pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelvan a Grado 0 o Grado 1, y (b) administrar 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años.

30 [0016] En cualquiera de las realizaciones aquí descritas, cualquiera de las dosis reducidas de pirfenidona pueden ser administradas durante un período de tiempo de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o hasta que todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales.

35 [0017] El marcador biológico de la función hepática es alanina transaminasa, y/o aspartato transaminasa, y como opción bilirrubina, y/o fosfatasa alcalina. Se ha observado gamma glutamil transferasa elevada en algunos pacientes que reciben pirfenidona, sin deficiencia clínica del hígado, y por eso la gamma glutamil transferasa elevada sola no es necesariamente un signo de deficiencia hepática. En cualquiera de las realizaciones aquí descritas, los marcadores biológicos de función hepática pueden excluir la gamma glutamil transferasa. El nivel anormal de alanina transaminasa o aspartato transaminasa y opcionalmente fosfatasa alcalina está aumentado más de 2.5 veces respecto al límite superior del normal (ULN). El nivel anormal de alanina transaminasa o aspartato transaminasa, y opcionalmente fosfatasa alcalina está aumentado más de 2.5 a 5 veces respecto al límite superior del normal (ULN), esto es, una "anomalía de Grado 2 de función hepática". El nivel anormal de bilirrubina puede estar aumentado más de 1.5 a 3 veces comparado con el límite superior del normal (ULN), por ejemplo, una "anomalía de función hepática de Grado 2".

[0018] En algunas realizaciones los marcadores biológicos anormales de la función hepática, por ejemplo alanina transaminasa y/o aspartato transaminasa elevados y opcionalmente bilirrubina elevada, están acompañados por signos clínicos de función deficiente tal como ictericia.

5 **[0019]** Aspectos y ventajas adicionales serán obvios para expertos ordinarios en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada junto con los ejemplos. Mientras que la invención es susceptible de realizaciones en varias formas, la descripción que sigue incluye realizaciones específicas en el entendimiento de que la revelación es ilustrativa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

10 **[0020]** La invención proporciona pirfenidona para administrar una dosis completa terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente que ha presentado niveles anormales de marcadores biológicos de la función hepática después de que el paciente haya sido tratado con pirfenidona como se establece en las reivindicaciones. A causa de que las anomalías de la función hepática pueden ser indicativas de lesión hepática inducida por medicamentos (hepatotoxicidad), es importante determinar si las anomalías reflejan lesión hepática o meramente indican toxicidad que se solucionará con el tiempo mientras que se continúe tomando el medicamento. De acuerdo con la
15 presente invención, incluso los pacientes que presentan función anormal del hígado pueden continuar tomando pirfenidona a la dosis completa objetivo original, opcionalmente después de un período corto de suspensión de pirfenidona o tomando la pirfenidona en dosis reducidas. Este régimen de administración tiene la ventaja de maximizar el tiempo de la dosis completa objetivo de medicamento y en consecuencia el potencial de un efecto terapéutico beneficioso.

20 **[0021]** La invención incluye opcionalmente identificar la función anormal del hígado en un paciente recibiendo pirfenidona, y supervisar marcadores biológicos de la función hepática en un paciente recibiendo una dosis reducida de pirfenidona. En cualquier de los aspectos de la invención aquí descrita, AST y/o ALT son elevados, por ejemplo a un nivel de Grado 2. AST y bilirrubina pueden ser elevados, o AST o ALP pueden ser elevados, o AST y GGT pueden ser elevados, o ALT y bilirrubina pueden ser elevados, o ALT y ALP pueden ser elevados, o ALT y GGT
25 pueden ser elevados, por ejemplo a un nivel de Grado 2. Tres marcadores biológicos de la función hepática, por ejemplo, ALT y AST y bilirrubina, o ALT y AST y ALP, pueden ser elevados a un Grado 2. En cualquiera de las realizaciones aquí descritas, los marcadores biológicos de la función hepática pueden excluir gamma glutamil transferasa.

30 **[0022]** En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática tras la administración de pirfenidona como sigue: (a) administración de al menos 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona, o 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día) tanto como abarcado por las reivindicaciones, o desde 1400-1800 mg/día de pirfenidona, o a partir de 20 mg/kg/día hasta 26 mg/kg/día tanto como abarcado por las reivindicaciones, durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, el paso (a) es seguido de (b) administración de la dosis total original objetivo. En otras realizaciones, la dosis total
35 original objetivo es continuada sin una reducción o suspensión temporal de la dosis. En algunas realizaciones, el período de tiempo del paso (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o hasta que los marcadores biológicos o la función de hígado haya vuelto a estar dentro de los límites normales. En algunas realizaciones, el paso (b) es llevado a cabo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente la invención incluye medir uno o más marcadores biológicos de la función hepática durante el paso (a) y/o el paso (b).

40 **[0023]** En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: (a) administración de al menos 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona, o 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día) hasta donde se abarca por las reivindicaciones, o de 600-1000 mg/día, o de 700-900 mg/día, o de 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día hasta donde se abarca por las reivindicaciones, durante un período de tiempo, (b) administración de al menos 1600 mg/día o 1602 mg/día pirfenidona, o 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-2 mg/kg/día) hasta donde se abarca por las reivindicaciones, o de 1400-1800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día hasta donde se abarca por las reivindicaciones, durante un período de tiempo, y (c) administración de la dosis completa original objetivo. En algunas realizaciones, el período de tiempo del paso (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o la función hepática
45 hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o al Grado 1. En algunas realizaciones, el período de tiempo del paso (b) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o Grado 1, o hasta que los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales. En algunas realizaciones, el paso (c) es llevado a cabo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente la invención incluye medir uno o más marcadores biológicos de la función hepática durante el paso (a) y/o el paso (b) y/o el paso (c).
50
55
60

[0024] En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática como sigue: (a) suspender la pirfenidona durante un período de

ES 2 387 421 T3

tiempo, (b) administrar al menos 800 mg/día o 801 mg/día pirfenidona, o 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día) hasta donde se abarca por las reivindicaciones, o de 600-1000 mg/día, o de 700-900 mg/día, o de 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día hasta donde se abarca por las reivindicaciones, durante un período de tiempo, (c) administrar al menos 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona, o 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día) hasta donde se abarca por las reivindicaciones, o de 1400-1800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día hasta donde se abarca por las reivindicaciones, durante un período de tiempo, y (d) administrar la dosis completa original objetivo. En algunas realizaciones, el período de tiempo del paso (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o Grado 1. En algunas realizaciones, el período de tiempo del paso (b) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o Grado 1. En algunas realizaciones, el período de tiempo del paso (c) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática ha vuelto a estar dentro de los límites normales, o Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o función hepática ha vuelto a estar dentro de los límites normales, o Grado 1. En algunas realizaciones, el paso (d) es llevado a cabo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente la invención incluye medir uno o más marcadores biológicos de la función del hígado durante el paso (a) y/o el paso (b) y/o el paso (c) y/o el paso (d).

[0025] La pirfenidona puede ser proporcionada en forma de comprimidos o cápsulas o cualquier otra forma de dosis oral, y típicamente es formulada para administración oral. Formulaciones de cápsula son descritas a modo de ejemplo en WO 2007/038315 (Int'l Appl. No. PCT/US2006/037057).

[0026] La terapia de pirfenidona puede estar asociada con efectos adversos incluyendo irritación por fotosensibilidad, anorexia (disminución del apetito), molestia estomacal, náuseas, ardor de estómago, sopor (somnia), fatiga, infección de tracto respiratorio superior, fiebre, sangre urinaria oculta positiva, elevación de la proteína C reactiva (CRP), reducción de peso, dolor de cabeza, estreñimiento, y malestar. La función anormal del hígado también puede suceder como un efecto adverso (AE) en pacientes que reciben pirfenidona. Antes de recibir pirfenidona, la función de línea de base del hígado del paciente puede ser, y típicamente es, normal. La función hepática puede ser determinada por varios medios conocidos en la técnica, tales como ensayos de química sanguínea que miden marcadores biológicos de la función hepática. Ejemplos de marcadores biológicos de la función hepática incluyen, pero no están limitados a, alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma glutamil transferasa (GGT).

[0027] La alanina transaminasa (ALT), también llamada transaminasa piruvato glutámico de suero (SGPT) o alanina aminotransferasa (ALAT), cataliza la transferencia de un grupo aminoácido de alanina a α -cetoglutarato para producir piruvato y glutamato. Cuando el hígado está dañado, los niveles de ALT en la sangre pueden subir debido a la fuga de ALT a la sangre de hepatocitos dañados o necrosados.

[0028] La aspartato transaminasa (AST) también llamada transaminasa oxaloacética glutámica de suero (SGOT o GOT) o aspartato aminotransferasa (ASAT), cataliza la transferencia de un grupo aminoácido de aspartato a α -cetoglutarato para producir oxaloacetato y glutamato. AST puede aumentar en respuesta a daño hepático. Puede también resultar AST elevada del daño a otras fuentes, incluyendo hematíes, músculo cardíaco, músculo esquelético, tejido del riñón, y tejido cerebral. La proporción de AST a ALT puede ser usada como un marcador biológico de daño hepático.

[0029] La bilirrubina es un catabolito de heme que es evacuado del cuerpo por el hígado. La conjugación de bilirrubina con ácido glucurónico por hepatocitos produce bilirrubina directa, un producto soluble en agua que es fácilmente retirado del cuerpo. La bilirrubina indirecta es no conjugada, y la suma de bilirrubina directa e indirecta constituye la bilirrubina total. Bilirrubina total elevada puede ser indicativa de deficiencia hepática.

[0030] La fosfatasa alcalina (ALP) hidroliza grupos fosfato de varias moléculas y está presente en las células que revisten los conductos biliares del hígado. Los niveles de ALP en plasma pueden aumentar en respuesta a lesión hepática, y son más elevados en niños en crecimiento y pacientes mayores con enfermedad de Paget. Sin embargo, niveles elevados de ALP normalmente reflejan enfermedad del árbol biliar.

[0031] Grados de efecto adverso para la función anormal de hígado son definidos aquí por los Criterios Comunes de Toxicidad modificados (CTC) proporcionados en la Tabla 1. Ver los Criterios de Terminología Común para Sucesos Adversos v3.0 (CTCAE) publicado el 9 de agosto de 2006 por el National Cancer Institute.

Table 1. Criterios Comunes de Toxicidad Modificados

Toxicidad	Grado				
	0	1	2	3	4
ALT	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
AST	WNL	> ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
Bilirrubina	WNL	> ULN-1.5 x ULN	>1.5-3 x ULN	>3-10 x ULN	>10 x ULN
ALP	WNL	> ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
GGT	WNL	> ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN

(WLN= dentro de los límites normales; ULN= límite superior del normal)

5 **[0032]** El ULN para varios indicadores de la función hepática depende del ensayo usado, la población paciente, y cada campo normal de laboratorio de valores para el marcador biológico específico, pero puede ser fácilmente determinado por el profesional experto. Valores a modo de ejemplo para intervalos normales para una población adulta saludable son establecidos en la Tabla 2 abajo. Ver Cecil Textbook of Medicine, pp. 2317-2341, W.B. Saunders & Co. (1985).

10 **Tabla 2**

ALT	8-20 U/L
AST	8-20 U/L
Bilirrubina	0.2-1.0 mg/dL 3.4-17.1 µmol/L
ALP	20-70 U/L
GGT	Hombres: 9-50 U/L Mujeres: 8-40 U/L

[0033] Los niveles de Grado 0 están caracterizados por niveles del marcador biológico dentro de los límites normales (WNL). Función "Normal" del hígado, como aquí usada, se refiere a efectos adversos de Grado 0. Función "Anormal" de la función hepática, como aquí se usa, se refiere al Grado 1 y a los efectos adversos de arriba.

15 **[0034]** "Las anomalías de función del hígado de Grado 1" incluyen elevaciones de ALT, AST, ALP, o GGT mayores que ULN y menores que o iguales a 2.5 veces el ULN. Las anomalías de la función hepática de Grado 1 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina mayores que el ULN y menores que o iguales a 1.5 veces el ULN.

20 **[0035]** "Anormalidades de la función hepática de Grado 2" incluyen elevaciones de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), o gamma glutamil transferasa (GGT) mayores que 2.5 veces y menores que o iguales a 5 veces el límite superior del normal (ULN). También incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina mayores que 1.5 veces y menores que o iguales a 3 veces el ULN.

[0036] "Anormalidades de la función hepática de Grado 3" incluyen elevaciones de ALT, AST, ALP, o GGT mayores que 5- veces menos que o iguales a 20 veces el ULN. Las anomalías de función hepática de Grado 3 también incluyen niveles de elevaciones de bilirrubina mayores a 3 veces y menores que o iguales a 10 veces el ULN.

25 **[0037]** "Anormalidades de la función hepática de Grado 4" incluyen elevaciones de ALT, AST, ALP, o GGT mayores que 20 veces el ULN. Anormalidades de la función hepática de Grado 4 también incluyen elevaciones de niveles de bilirrubina mayores que 10 veces el ULN.

[0038] La presente revelación proporciona pirfenidona para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y que recibe una dosis completa objetivo de pirfenidona, en donde la dosis completa objetivo es 2400 o 2403 mg de pirfenidona al día. De acuerdo con la invención, a un paciente con función hepática anormal como se establece en

las reivindicaciones se le administra una segunda dosis de pirfenidona, en donde la segunda dosis es 1600 o 1602 mg de pirfenidona por día hasta que la función hepática esté dentro de los límites normales, seguido de la administración al paciente de la dosis completa objetivo de 2400 o 2403 mg de pirfenidona por día.

5 **[0039]** Se contempla que lo revelado aquí incluye realizaciones incluyendo cualquier combinación de uno o más de los elementos, características y pasos opcionales adicionales, descritos además aquí (incluyendo los descritos en los ejemplos), a menos que se indique otra cosa.

[0040] Será apreciado que la invención proporciona pirfenidona como un medicamento en donde el modelo de administración del medicamento comprende la administración de acuerdo a cualquiera de los modos aquí descritos.

10 **[0041]** Será apreciado que la invención proporciona pirfenidona para usarse al tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo con cualquiera de los regímenes de tratamiento antes descritos con respecto a la invención para la administración de pirfenidona a un paciente para tratar fibrosis pulmonar idiopática. La pirfenidona es envasada y presentada para uso en un tratamiento a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo con tales regímenes de tratamiento. El paciente es uno que ha presentado marcadores biológicos anormales de la función hepática tras la administración de pirfenidona como se ha descrito arriba con respecto a la invención para la administración de pirfenidona a un paciente para tratar fibrosis pulmonar idiopática.

15 **[0042]** En particular, la invención incluye pirfenidona para usarse en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, dicho paciente habiendo presentado una anomalía de Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática tras la administración de pirfenidona como establecido en las reivindicaciones, en donde se administra pirfenidona a dicho paciente en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día. Opcionalmente, previo a la administración de pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día, a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis inferiores a 2400 mg/día durante un período de tiempo.

20 **[0043]** La invención además incluye pirfenidona para usarse en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, dicho paciente habiendo presentado una anomalía de Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática tras la administración de pirfenidona como expuesto en las reivindicaciones, en donde a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis de 1600 mg/día o 1602 mg/día. Opcionalmente, previo a la administración de pirfenidona en dosis inferiores a 1600 mg/día o 1602 mg/día, a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis inferiores a 1600 mg/día durante un período de tiempo.

25 **[0044]** Se apreciará que la invención proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo con cualquiera de los regímenes de tratamiento como antes descritos con respecto a cualquiera de la invención. Los medicamentos fabricados de acuerdo a este aspecto de la invención son para usarse en tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo con tales regímenes de tratamiento. El medicamento así fabricado se administra al paciente de acuerdo con los regímenes de tratamiento como antes descrito. El paciente es uno que ha presentado marcadores biológicos anormales de la función hepática tras la administración de pirfenidona como se ha descrito antes con respecto a la pirfenidona de la invención para administrar pirfenidona a un paciente para tratar fibrosis pulmonar idiopática.

30 **[0045]** En particular, la invención incluye el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, dicho paciente habiendo presentado una anomalía de Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática tras la administración de pirfenidona, en donde a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día. Opcionalmente, previo a la administración de pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día, se administra pirfenidona a dicho paciente en dosis inferiores a 2400 mg/día durante un período de tiempo.

35 **[0046]** Respecto a los aspectos de la invención relacionados con pirfenidona para el uso en tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, y para el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, las preferencias expresadas con respecto a las realizaciones preferidas del aspecto de la invención relacionado con pirfenidona para administrar pirfenidona para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática se aplican del mismo modo. Similarmente, los ejemplos se refieren a la pirfenidona para usarse para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, y al uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática.

EJEMPLOS

50 **[0047]** Los siguiente ejemplos son proporcionados a efectos ilustrativos.

Ejemplo 1

Régimen de Dosificación de Pirfenidona

55 **[0048]** Los pacientes comienzan el tratamiento de pirfenidona recibiendo dosis escalonadas de pirfenidona por un período de 15 días hasta que se alcanza la dosis completa de mantenimiento. Específicamente, desde los días 1 a 7, se administra a los pacientes una cápsula de 267 mg de pirfenidona tres veces por día. Durante los días 8 a 14, los pacientes reciben dos cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces por día. Desde el día 15 en adelante, los pacientes son tratados con tres cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces por día. La pirfenidona es administrada oralmente, y cada dosis debería ser tomada con comida. Si el paciente es incapaz de comer, entonces la dosis de pirfenidona debería ser tomada con leche o zumo (excluyendo zumo de pomelo).

[0049] Se conoce que la pirfenidona causa reacciones de fotosensibilidad; por tanto durante todo el período de tratamiento, los pacientes deberían usar bloqueador solar que proteja contra los rayos UV-A al menos con un factor de protección solar (SPF) de 50. Además, los pacientes deberían llevar ropa apropiada para minimizar la exposición solar y, si es posible, evitar otros medicamentos conocidos por causar reacciones de fotosensibilidad.

5 **[0050]** Una vez es alcanzada la dosis total de mantenimiento, la pirfenidona es administrada oralmente a los pacientes tres veces por día para proporcionar una dosis diaria de 2403 mg de pirfenidona. Cada una de las tres dosis de 801 mg de pirfenidona incluye tres cápsulas de 267 mg de pirfenidona cada una. Los contenidos de las cápsulas de 267 mg de pirfenidona son pirfenidona (82.15%); croscarmelosa de sodio (8.15%); celulosa microcristalina (7.39%); povidina, USP, EP (1.85%); y estereato de magnesio (0.46%).

10 **[0051]** Los pacientes son tratados con pirfenidona hasta durante 72 semanas. Algunos pacientes son tratados más de 72 semanas. En las semanas 2, 4, 6, 12, y cada 12 semanas (\pm 2 semanas) a partir de entonces durante el período de tratamiento, con la excepción de la semana 72 y la visita de finalización del tratamiento, los pacientes son examinados y se recogen historiales como se detalla en los pasos abajo.

15 **[0052]** 1. El historial del paciente es recogido para incluir una revisión de efectos adversos (AEs) y efectos severos adversos (SAEs), uso de medicaciones concomitantes, uso de oxígeno, hospitalizaciones, exacerbaciones de IPF o descompensación respiratoria aguda, y dosificación.

[0053] 2. Los pacientes reciben un examen físico, y se miden signos vitales y peso.

[0054] 3. Se evalúa la función pulmonar por espirometría antes y después de la administración de broncodilatadores. Se miden la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV 1).

20 **[0055]** 4. Se realizan ensayos clínicos de laboratorio, incluyendo hematología, química del suero, pruebas de embarazo para mujeres con capacidad para procrear, y análisis de orina con examen microscópico.

[0056] 5. Se administran cuestionarios, incluyendo University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire (UCSD SOBQ), St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ), y el World Health Organization Quality of Life (WHO QOL) questionnaire. Tras la semana 72, solamente son obtenidos UCSD SOBQ y SGRQ en las visitas programadas cada 12 semanas.

25 **[0057]** Adicionalmente, cada 24 semanas comenzando con la Semana 12 (por ejemplo, las semanas 12, 36, y 60), son obtenidas mediciones de electrocardiograma (ECG). Los datos de ECG son obtenidos antes de la administración de broncodilatadores para las mediciones del ensayo de función pulmonar (PFT). En la visita de la semana 36, se obtienen datos farmacocinéticos (PK) para pacientes seleccionados.

30 **[0058]** Si un paciente experimenta una elevación de Grado 1 o mayor en alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), o bilirrubina no dentro la invención en la línea base o tras el comienzo de dosificación de pirfenidona hasta e incluyendo la semana 6, debe obtenerse un ensayo adicional de química sanguínea de seguridad entre las semanas 8 y 10.

Ejemplo 2

35 **Modificación del Régimen de Dosificación de Pirfenidona en Respuesta a las Elevaciones de Grado 2 del Ensayo de Función hepática (LFT)**

[0059] Los pacientes son tratados con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso del tratamiento de pirfenidona, los pacientes presentando resultados anormales en la prueba de la función hepática son candidatos para la modificación de dosis. Como descrito en el Ejemplo 1, son realizados ensayos de química de suero en los intervalos planificados durante el período de tratamiento para supervisar diversos parámetros, incluyendo marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma glutamil transferasa (GGT).

40 **[0060]** Si un paciente experimenta un incremento de Grado 2 en cualquiera de AST o ALT, la dosis de pirfenidona es reducida a una cápsula de 267 mg de pirfenidona tres veces por día. Mientras recibe la dosis reducida de pirfenidona, el paciente se somete a supervisión adicional de AST, ALT y bilirrubina. La dosis reducida de pirfenidona es continuada al menos hasta que AST, ALT y bilirrubina son todos de Grado 1 o están dentro de los límites normales (Grado 0). La dosis reducida de pirfenidona puede ser administrada durante un período de tiempo después de que la AST, ALT y bilirrubina han alcanzado el Grado 1 o Grado 0.

45 **[0061]** En cualquier momento después que AST, ALT y la bilirrubina se han resuelto a Grado 0 o Grado 1, la dosis de pirfenidona puede ser re-intensificada de una manera coherente con el aumento de la dosis inicial, hasta una dosis de 6 cápsulas por día. Después que la AST, ALT y bilirrubina se han resuelto a Grado 0 o Grado 1, la dosis de pirfenidona también puede ser re-intensificada de manera coherente con el aumento de la dosis inicial, hasta un máximo de 9 cápsulas por día.

50 **[0062]** Pruebas de química de suero se realizan de manera opcional a intervalos planificados durante el período de intensificación, por ejemplo semanalmente o cada 2 semanas, o cada 3 semanas, o cada mes para supervisar varios parámetros, incluyendo los marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma glutamil transferasa (GGT).

Ejemplo 3**Suspensión Temporal de la Dosificación de Pirfenidona en Respuesta a Elevaciones de Grado 2 en el Ensayo de Función hepática (LFT)**

- 5 **[0063]** Los pacientes son tratados con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso del tratamiento de pirfenidona, los pacientes presentando resultados anormales en el ensayo de función hepática son candidatos para modificación de dosis. Como descrito en el Ejemplo 1, los ensayos de química de suero son realizados a intervalos planificados durante el período de tratamiento para supervisar diversos parámetros, incluyendo marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamil transferasa (GGT).
- 10 **[0064]** Si un paciente experimenta un incremento de Grado 2 en cualquiera de AST o ALT, la dosis de pirfenidona es suspendida. Después de la suspensión de la dosis de pirfenidona, el paciente se somete a supervisión adicional de AST, ALT y bilirrubina. La dosificación de pirfenidona es suspendida al menos hasta que AST, ALT y bilirrubina son todas de Grado 1 o dentro de los límites normales (Grado 0). La dosis de pirfenidona puede ser suspendida durante un período de tiempo después de que AST, ALT y bilirrubina hayan alcanzado el Grado 1 o Grado 0.
- 15 **[0065]** Después de que AST, ALT y bilirrubina se han resuelto a Grado 0 o Grado 1, si el paciente no ha tomado medicamentos durante 14 días o más, la dosis de pirfenidona es re-intensificada de una manera coherente con el aumento de dosis inicial, hasta una dosis de 6 o 9 cápsulas por día, por ejemplo 1602 mg/día o 2403 mg/día. Alternativamente, después de que AST, ALT y bilirrubina se hayan resuelto a Grado 0 o Grado 1, la dosis de pirfenidona es restituida en una dosis de 6 cápsulas por día, por ejemplo 1602 mg/día, y re-intensificada después de
- 20 1 semana hasta el máximo de 9 cápsulas por día.
- [0066]** Ensayos de química de suero son realizados opcionalmente a intervalos planificados durante el período de intensificación, por ejemplo, semanalmente o cada 2 semanas, o cada mes, para supervisar diversos parámetros, incluyendo marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamil transferasa (GGT).

Ejemplo 4**Modificación del Régimen de Dosificación de Pirfenidona a 2 cápsulas Tres Veces por Día en Respuesta a las Elevaciones de Grado 2 en el Ensayo de Función hepática (LFT)**

- 30 **[0067]** Los pacientes son tratados con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso de del tratamiento con pirfenidona, los pacientes presentando resultados anormales en el ensayo de la función hepática son candidatos para modificación de dosis. Como se describe en el Ejemplo 1, los ensayos de química de suero son realizados a intervalos planificados durante el período de tratamiento para supevisar varios parámetros, incluyendo los marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamil transferasa (GGT).
- 35 **[0068]** Si un paciente experimenta un incremento de Grado 2 en cualquiera de AST o ALT, la dosis de pirfenidona es reducida a dos cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces per día, por ejemplo de 1602 mg/día. Mientras que recibe la dosis reducida de pirfenidona, el paciente se somete a supervisión adicional de AST, ALT y bilirrubina. La dosis reducida de pirfenidona es continuada al menos hasta que AST, ALT y bilirrubina son todas de Grado 1 o dentro de los límites normales (Grado 0). La dosis reducida de pirfenidona puede ser administrada por un período después de que AST, ALT y bilirrubina hayan alcanzado el Grado 1 o Grado 0.
- 40 **[0069]** Tras 1 semana de tratamiento de 1602 mg/día, si AST, ALT y bilirrubina se han resuelto a Grado 0 o Grado 1, la dosis de pirfenidona puede ser re-intensificada al máximo de 9 cápsulas por día, por ejemplo 2403 mg.

Ejemplo 5**Sin Modificación del Régimen de Dosificación de Pirfenidona en Respuesta a Elevaciones de Grado 1 o Grado 2 en el Ensayo de Función hepática (LFT)**

- 45 **[0070]** Los pacientes fueron tratados con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso del tratamiento con pirfenidona, algunos pacientes presentaron resultados anormales en el ensayo de la función hepática. Como se describe en el Ejemplo 1, las pruebas de química de suero fueron realizadas a intervalos planificados durante el período de tratamiento para supervisar vairoos parámetros, incluyendo marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamil transferasa (GGT).
- 50 **[0071]** Si un paciente presentaba un incremento de Grado 2 en cualquiera de AST o ALT, la dosis de pirfenidona no se redujo para algunos pacientes. El paciente continuaba recibiendo la dosis completa objetivo de 2403 mg/día. Mientras recibía la dosis completa objetivo, el paciente era supervisado para los niveles de AST, ALT y bilirrubina.

Ejemplo 6**55 Incidencia de Anormalidad de Función hepática y Respuesta de Régimen de Dosificación**

[0072] *Anomalías de Grado 1 en la Función Hepática (no dentro de la invención)*

5 **[0073]** En un estudio de 345 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática recibiendo pirfenidona tres veces por día para una dosis total diaria de 2403 mg/día, 49 pacientes sin una anomalía de línea base en la función hepática presentaron una elevación de Grado 1 en los niveles de AST o ALT tras la administración de pirfenidona. De los 49
10 pacientes, tres pacientes con una elevación de Grado 1 en el ensayo de función hepática tuvieron un suceso de tratamiento adverso emergente de AST o ALT aumentada. En un paciente, la dosis del medicamento de estudio fue reducida a 1602 mg/día para el resto de participación en el estudio (desde el Día 51 hasta el Día 602), y la anomalía de Grado 1 de AST o ALT volvió a Grado 0. Para el segundo paciente, la dosis del medicamento de estudio se redujo a 1602 mg/día y luego se incrementó a 2403 mg/día para resto de participación en el estudio, y ALT volvió a Grado 0. El tercer paciente había reducido la dosis del medicamento de estudio a 801 mg/día, completando al final el estudio a 1602 mg/día, en cuyo momento ALT volvió a Grado 0. Los pacientes restantes (46 pacientes) no recibieron ninguna modificación de dosis.

[0074] *Anomalías de Grado 2 en la Función hepática*

15 **[0075]** Quince pacientes desarrollaron una anomalía de Grado 2 en el ensayo de función hepática en los niveles de AST y/o ALT tras la administración de pirfenidona a 2403 mg/día. De los quince pacientes, 12 habían informado de sucesos adversos emergentes de AST o ALT incrementada o hepatitis. Las elevaciones en el ensayo de la función hepática para los tres pacientes restantes no fueron documentadas como un suceso adverso (se trata abajo).

20 **[0076]** De los doce pacientes, dos pacientes recibieron administración continuada de pirfenidona a la dosis completa diaria de 2403 mg/día. El test de función hepática de un paciente se resolvió a un Grado 0. El otro paciente tenía un historial de esteatosis y una anomalía Grado 1 anterior al tratamiento de pirfenidona y se sometió a una reducción de dosis por razones no relacionadas (irritación y diarrea), no por ensayos anormales de función hepática, y finalizó el estudio con una elevación Grado 1 .

25 **[0077]** Dos pacientes tenían una reducción temporal o una suspensión temporal de la dosis de pirfenidona, y fueron re-expuestos y aumentados de nuevo a una dosis completa. Completaron el estudio a la dosis total de 2403 mg/día con enzimas hepáticas normales.

30 **[0078]** Siete pacientes se sometieron a una reducción permanente de dosis de pirfenidona, en algunos casos tras una suspensión temporal del medicamento; a la finalización del estudio, 3 pacientes estaban recibiendo 801 mg/día y 4 pacientes estaban recibiendo 1602 mg/día. Con la excepción de un paciente, no se intentó con estos pacientes la re-exposición con una dosis superior. El paciente que fue re-expuesto recibió la dosis total de 2403 mg/día, pero la dosis se redujo más tarde debido a una reaparición de elevación de Grado 2 en los niveles de ALT. Todos los siete pacientes completaron el estudio con resolución de transaminasas, excepto un paciente que tenía una elevación de Grado 1 a la finalización del estudio.

35 **[0079]** Un paciente interrumpió el tratamiento debido a ensayos anormales de función hepática en los niveles de AST y/o ALT. La dosis para este paciente fue inicialmente reducida a 1602 mg/día, luego suspendida, y luego se reanudaron los 1602 mg/día. Para este paciente, sin embargo, el tratamiento se suspendió permanentemente porque la elevación de Grado 2 de AST coincidía con elevación de Grado 3 de ALT en los ensayos de función hepática.

40 **[0080]** De los tres pacientes cuyas elevaciones de ensayo de función hepática no fueron documentadas como un suceso adverso, uno tenía elevación de Grado 1 de AST y ALT en la línea de base, y experimentó una elevación de Grado 1 de AST en la última evaluación documentada. Este paciente no recibió ninguna modificación de dosis tras una elevación de Grado 2 en los niveles de AST y/o ALT. Un segundo paciente con una elevación de Grado 2 de transaminasa había suspendido temporalmente el tratamiento por oclusión aguda de arteria cerebral. Los niveles de transaminasa volvieron a normales una vez que la dosis fue aumentada de nuevo a 2403 mg/día, y el paciente completó el estudio con transaminasas normales. El tercer paciente no tuvo anomalías en el ensayo de la función hepática mientras estaba en tratamiento hasta el Día 422, entonces el paciente experimentó una elevación de Grado 2 de AST y Grado 1 ALT con fallo respiratorio debido a IPF. El medicamento de ensayo fue suspendido el mismo día por fallo respiratorio. El paciente fue hospitalizado el Día 434 y murió el Día 439 debido a fallo respiratorio.

[0081] *Anomalías de Grado 3 en la Función Hepática (no dentro de la invención)*

50 **[0082]** Cuatro pacientes desarrollaron anomalía de función hepática de Grado 3 en niveles de AST y/o ALT tras la administración de pirfenidona, todos los cuáles tenían un suceso de tratamiento emergente adverso de AST y/o ALT incrementados. Dos de los cuatro pacientes interrumpieron el medicamento de estudio por ensayos elevados de función hepática. En ambos ejemplos, las anomalías no se habían solucionado, con anomalías últimas documentadas de Grado 2 y Grado 3. Los otros dos pacientes tenían anomalías de Grado 1 en la revisión y/o línea base. Un paciente interrumpió por trasplante de pulmón en cuyo momento los últimos valores documentados mostraron una anomalía de Grado 1. El otro paciente interrumpió el medicamento de estudio (decisión del investigador) y subsiguientemente suspendió el medicamento de estudio (decisión del patrocinador) Las elevaciones de AST y ALT se habían normalizado en el último valor documentado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Pirfenidona para uso en tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), dicho paciente habiendo presentado una anormalidad de Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática tras la administración de pirfenidona, dicho paciente habiendo presentado un nivel anormal de alanina transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) que es más de 2.5 a a 5 veces más elevado que el límite superior del normal, tras la administración de pirfenidona, en donde (a) se administra a dicho paciente pirfenidona en dosis de al menos 1600 mg/día o 1602 mg/día.
- 10 2. Pirfenidona para uso en tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), dicho paciente habiendo presentado una anormalidad de Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática tras la administración de pirfenidona, dicho paciente habiendo presentado un nivel anormal de alanina transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) que es más de 2.5 a a 5 veces más elevado que el límite superior del normal, trar la administración de pirfenidona, en donde (a) se administra a dicho paciente pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día.
- 15 3. Pirfenidona para uso en tratar un paciente según la reivindicación 1, en donde, antes del paso (a), se administra a dicho paciente pirfenidona en dosis menores que 1600 mg/día durante un periodo de tiempo.
- 20 4. Pirfenidona para uso en tratar un paciente según a la reivindicación 2, en donde, antes del paso (a), dicho paciente se administra pirfenidona en dosis por debajo de 2400 mg/día durante un periodo de tiempo.
- 25 5. Pirfenidona para uso en tratar un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde, antes del paso (a), la administración de pirfenidona al paciente es suspendida durante un período de tiempo, opcionalmente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.
- 30 6. Pirfenidona para uso en tratar un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde, antes del paso (a), se administran 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.
- 35 7. Pirfenidona para uso en tratar un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde, antes del paso (a), se administran 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.
- 40 8. Pirfenidona para uso en tratar un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la pirfenidona se administra tres veces por día con comida.
- 45 9. Pirfenidona para uso en tratar un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde dicho uno o más marcadores biológicos de la función hepática son alanina transaminasa y aspartato transaminasa.
- 50 10. Uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), dicho paciente habiendo presentado una anormalidad de Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática después de la administración de pirfenidona, dicho paciente habiendo presentado un nivel anormal de alanina transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) que es más de 2.5 a a 5 veces más elevado que el límite superior del normal, tras la administración de pirfenidona, en donde (a) se administra a dicho paciente pirfenidona en dosis de al menos 1600 mg/día o 1602 mg/día.
11. Uso según la reivindicación 10, en donde, antes del paso (a), se administra pirfenidona a dicho paciente en dosis menores que 1600 mg/día durante un periodo de tiempo.
12. Uso según la reivindicación 10, en donde, según dicho paso (a), se administra pirfenidona a dicho paciente en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día.
13. Uso según la reivindicación 12, en donde, antes del paso (a), se administra pirfenidona a dicho paciente en dosis inferiores a 2400 mg/día durante un periodo de tiempo.
14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde, antes del paso (a), la administración de pirfenidona al paciente es suspendida durante un período de tiempo, opcionalmente una semana o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.
15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en donde, antes del paso (a), se administra al paciente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales, y opcionalmente se administra al paciente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.
16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-15, en donde dicho uno o más marcadores biológicos de la función hepática son alanina transaminasa y aspartato transaminasa.