

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 159**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10250378 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **13.04.2011 EP 2308491**

54 Título: **Terapia con pirfenidona e inductores del citocromo P450**

30 Prioridad:

04.12.2009 US 266753 P
08.01.2010 US 684543

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2013

73 Titular/es:

INTERMUNE, INC. (100.0%)
3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005-1021, US

72 Inventor/es:

BRADFORD, WILLIAMSON ZIEGLER y
SZWARCBERG, JAVIER

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 159 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**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

[0001] La invención se refiere a la pirfenidona o usos de la misma para mejorar la administración de una terapia con pirfenidona, que implica una mayor eficacia de la pirfenidona al evitar el uso de inductores de las proteínas del citocromo P450 (CYP) que metabolizan la pirfenidona. Más específicamente, la invención se refiere a la pirfenidona o usos de la misma para la administración de una terapia con pirfenidona que implica la evitación de los inductores de CYP1A2.

ANTECEDENTES

[0002] La pirfenidona es un fármaco de molécula pequeña cuyo nombre químico es 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona. Es una molécula sintética no peptídica con un peso molecular de 185,23 daltons. La fórmula química es $C_{12}H_{11}NO$, y son conocidas su estructura y síntesis. La pirfenidona se fabrica comercialmente y está siendo evaluada clínicamente como un fármaco anti-fibrótico de amplio espectro. La pirfenidona tiene propiedades anti-fibróticas vía: expresión reducida de TGF- β , expresión reducida de TNF- α , expresión reducida de PDGF, y expresión reducida de colágeno.

[0003] La pirfenidona está siendo investigada por los beneficios terapéuticos para pacientes que sufren afecciones de fibrosis tales como fibrosis pulmonar asociada con el Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La pirfenidona también se está investigando por una capacidad farmacológica para prevenir o eliminar el exceso de tejido cicatricial encontrado en la fibrosis asociada a los tejidos dañados, entre ellos el de pulmón, piel, articulaciones, riñones, glándula prostática e hígado. Investigaciones básicas y clínicas publicadas y no publicadas sugieren que la pirfenidona puede con seguridad ralentizar o inhibir el crecimiento progresivo de las lesiones fibróticas, y evitar la formación de nuevas lesiones fibróticas después de lesiones de tejidos.

[0004] Como fármaco en investigación, la pirfenidona se proporciona en formas de comprimido y cápsula principalmente para administración oral. Diversas formulaciones han sido ensayadas y aprobadas en los ensayos clínicos y otras investigaciones y experimentos. Las reacciones adversas o sucesos más comunes asociados con la terapia de pirfenidona (> 10%) son náuseas, erupción cutánea, dispepsia, mareos, vómitos, reacciones de fotosensibilidad y anorexia. Muchos de estos efectos pueden interferir con las actividades cotidianas y la calidad de vida. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis. Las reacciones adversas asociadas a la terapia con pirfenidona se agravan cuando la pirfenidona se administra en dosis más altas. En comparación con estudios realizados para determinar los efectos de la terapia con pirfenidona en pacientes, se sabe relativamente poco sobre los efectos de la pirfenidona cuando se utiliza en combinación con otros productos terapéuticos.

[0005] Se ha demostrado que la pirfenidona es metabolizada por isoformas del citocromo P450 (CYP), proteína (Report on the Deliberation Results, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health Labour and Welfare, September 16, 2008). En concreto, varias isoformas de CYP (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1) estaban involucradas en las primeras etapas del metabolismo oxidativo de la pirfenidona.

[0006] La actividad de los CYP en pacientes fumadores está significativamente incrementada con respecto a sus homólogos no fumadores.

RESUMEN

[0007] La invención descrita en este documento se basa en el descubrimiento de una reacción adversa en pacientes que toman pirfenidona que también fuman.

[0008] La invención se refiere generalmente a la pirfenidona o usos de la misma para mejorar la administración de pirfenidona a un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, y a los usos de la pirfenidona en la preparación de medicamentos con pirfenidona. En cualquiera de

los aspectos o formas de realización, el paciente puede tener fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y el medicamento es para el tratamiento de la FPI. En cualquiera de los aspectos o formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona que se administra puede ser una dosis diaria de 2400 mg o 2403 mg por día. En cualquiera de los aspectos de la invención, la dosis diaria puede ser administrada en dosis divididas tres veces al día, o dos veces al día, o bien se administra en una dosis única una vez al día. En cualquiera de los aspectos de la invención, la pirfenidona puede ser administrada con alimentos. Por ejemplo, la dosis diaria de 2400 mg o 2403 mg por día pirfenidona se puede administrar de la siguiente manera: 800 mg o 801 mg tomados tres veces al día, con comida.

[0009] En algunos aspectos, la invención proporciona un medio para la administración de una terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona (por ejemplo, un paciente con FPI), que implica administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona, y evitar el uso o la administración de un inductor potente de un citocromo P450 (CYP) que metaboliza pirfenidona ("inductor de CYP") tal como se establece en las reivindicaciones. En algunos casos, el uso o la administración del inductor de CYP se evita durante al menos 2,5 horas tras la administración de pirfenidona. En varios casos, el CYP que metaboliza la pirfenidona es CYP1A2. La inducción de la actividad de CYP1A2 se ha descrito como consecuencia del consumo de tabaco, factores dietéticos, varios fármacos, hepatitis crónica, y la exposición a bifenilos polibromados y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina. (Landi et al. IARC Sci Publ. 1999 ;(148)173-95). Además de, o como alternativa al consumo de tabaco, los inductores de CYP que se deben interrumpir o evitar pueden ser la rifampina (rifampicina). Los inductores de CYP que se deben interrumpir o evitar, además, pueden ser alimentos hechos a la brasa y / o las verduras crucíferas. Otros inductores que se deben suspender o evitar pueden, además, ser fenobarbital, fenitoína, primidona, y hierba de San Juan.

[0010] Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, caracterizado porque el tratamiento incluye evitar o suspender el uso o co-administración concomitante de un inductor potente del citocromo P4501A2 (CYP1A2), como se establece en las reivindicaciones para evitar una exposición reducida a la pirfenidona.

[0011] Del mismo modo, otro aspectos de la invención proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, caracterizado porque el tratamiento incluye evitar o suspender el uso o co-administración concomitante de un inductor potente del citocromo P4501A2 (CYP1A2), como se establece en las reivindicaciones para evitar una exposición reducida a la pirfenidona. El potente inductor es el humo del cigarrillo, fumar o rifampicina.

[0012] Como se usa aquí, "uso concomitante" se entiende que es intercambiable con administración simultánea o coadministración. Así, se entiende que los términos comprenden la administración de forma simultánea o en momentos diferentes, y por la misma vía o por vías diferentes, siempre y cuando los dos agentes se administren de una manera que permita que ambos agentes afecten al cuerpo al mismo tiempo. Por ejemplo, el uso concomitante puede referirse a una medicación administrada de forma concomitante, ya sea prescrita por el mismo u otro profesional, o para la misma o diferente indicación.

[0013] En otros aspectos, la invención proporciona un medio para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, que incluye la suspensión del uso o administración del inductor del CYP que metaboliza pirfenidona para evitar una interacción medicamentosa adversa y la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona. En una realización, el paciente suspende el uso o administración del inductor del CYP simultáneamente con el inicio de la administración de pirfenidona. En otra realización, el uso o administración del inductor del CYP se suspende como mínimo de 3 días

a 4 semanas antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. Este período de tiempo puede, por ejemplo, permitir un tiempo suficiente para la reducción y la retirada sin efectos adversos, si tal reducción es útil para el inductor del CYP. En un ejemplo, de pirfenidona para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona a un paciente con FPI, la invención proporciona una mejora que comprende evitar o interrumpir la administración del inductor del CYP que metaboliza la pirfenidona y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona. En algunas realizaciones, cuando el paciente es fumador (por ejemplo, no ha dejado de fumar), el paciente evita fumar al menos 2,5 horas después de la administración de pirfenidona.

[0014] En algunas realizaciones, el paciente es fumador y deja de fumar. En diversas realizaciones, al paciente fumador se le administra una terapia sustitutiva de nicotina u otra terapia para dejar de fumar. La terapia sustitutiva de nicotina puede constar de uno o más parches de nicotina, un chicle de nicotina, una pastilla de nicotina, un spray nasal de nicotina, y un inhalador de nicotina. Al paciente se le puede administrar adicional o alternativamente clorhidrato de bupropión (Zyban®) o vareniclina (Chantix®).

[0015] Aún en otros aspectos, la invención también contempla una, dos, tres o más cualesquiera de las siguientes opciones:

(a) informar al paciente que los inductores del CYP que metabolizan pirfenidona deben ser evitados o suspendidos;

(b) informar al paciente que debe evitar o suspender el hábito de fumar;

(c) informar al paciente que la co-administración de pirfenidona con un inductor de CYP que metaboliza la pirfenidona puede alterar el efecto terapéutico de la pirfenidona;

(d) informar al paciente que la administración de pirfenidona en pacientes que fuman provoca una disminución del 50% en la exposición a la pirfenidona en comparación con los pacientes que no fuman, y (e) informar al paciente que fumar puede provocar una disminución en la exposición a la pirfenidona, debido al potencial del hábito de fumar para inducir el metabolismo de CYP A2.

[0016] Para el paciente que fuma, la invención también contempla asesorar al paciente para que considere una terapia sustitutiva de nicotina en lugar de fumar y / o animar al paciente para dejar de fumar antes del tratamiento con pirfenidona.

[0017] En algunas realizaciones, se proporciona pirfenidona para reducir la toxicidad del tratamiento con pirfenidona en un paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona al paciente y asesorando al paciente de cualquiera de los consejos anteriores.

[0018] En algunas realizaciones, se proporciona pirfenidona para mejorar la seguridad del tratamiento con pirfenidona en un paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona al paciente y asesorando al paciente de cualquiera de los consejos anteriores.

[0019] En algunas realizaciones, se proporciona pirfenidona para reducir la interacción adversa de fármacos con el tratamiento con pirfenidona en un paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona al paciente y asesorando al paciente de cualquiera de los consejos anteriores.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

[0020] La Figura 1 muestra un gráfico de puntos simétricos de estimaciones $AUC_{Co-\infty}$ por día de estudio en el que los círculos indican los fumadores y los triángulos indican los no fumadores.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0021] La pirfenidona es un agente anti-fibrótico activo por vía oral. Los resultados de los experimentos in vitro indican que la pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 (aprox. 48%) con otros múltiples CYP que también contribuyen (cada uno <13%) (es decir, 1A1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 212, 3A4, 3A5, 4A11 y 4F2). La administración oral de pirfenidona da como resultado la formación de cuatro metabolitos, 5-hidroximetil-pirfenidona,

5-carboxi-pirfenidona, 4'- hidroxipirfenidona, y el metabolito 5 a-acilo glucurónido de 5-carboxipirfenidona. En humanos, sólo pirfenidona y 5-carboxipirfenidona están presentes en el plasma en cantidades significativas; ninguno de los otros metabolitos se producen en cantidades suficientes para permitir el análisis PK (farmacocinético). No hay metabolitos únicos en humanos.

[0022] El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar, aliviar o prevenir la enfermedad o afección identificada, o para mostrar un efecto detectable terapéutico, profiláctico o inhibitorio. El efecto se puede detectar mediante, por ejemplo, una mejora en la condición clínica, o en una reducción de los síntomas. La cantidad exacta efectiva para un sujeto dependerá de su peso corporal, la talla y el estado de salud; la naturaleza y extensión de la enfermedad; y la terapéutica o la combinación de terapias seleccionadas para la administración.

[0023] Como se usa aquí, un paciente "que necesita una terapia con pirfenidona" es un paciente que podría beneficiarse de la administración de pirfenidona. El paciente puede estar sufriendo alguna enfermedad o afección para la cual la terapia con pirfenidona puede ser útil para mejorar los síntomas. Tales enfermedades o condiciones incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, enfermedades pulmonares autoinmunes, hipertrofia benigna de próstata, infarto coronario o infarto de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis músculo-esquelética, adherencias postquirúrgicas, cirrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis vascular, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética, y / o lesiones en la piel, fibrosis en los ganglios linfáticos asociados con VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, gota, otras afecciones de artritis, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por gram-negativos, síndrome de shock tóxico, síndrome de dolor miofacial (MPS), shigelosis, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn, psoriasis, eczema, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, enfermedad de Ormond, gastritis autoinmune, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, fibrosis pancreática, hepatitis crónica activa incluyendo fibrosis hepática, enfermedad renal aguda y crónica, fibrosis renal, nefropatía diabética, síndrome del intestino irritable; pirosis, reestenosis, malaria cerebral, accidente cerebrovascular y lesión isquémica, trauma neural, enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico, alergias, incluyendo rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, síndrome coronario agudo, caquexia, malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, síndrome de Reiters, sinovitis aguda, degeneración muscular, bursitis, tendinitis; tenosinovitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis, trombosis, silicosis; sarcosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, trastornos relacionados con el hueso como osteoporosis o múltiples trastornos óseos relacionados con mieloma, cáncer, incluyendo pero no limitado a un carcinoma de mama metastásico, carcinoma colorectal, melanoma maligno, cáncer gástrico, y cáncer de pulmón de células no pequeñas; reacción de injerto contra huésped; y enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple, lupus y fibromialgia; sida y otras enfermedades virales como el Herpes Zoster, herpes simple I y II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y citomegalovirus, y diabetes mellitus. Además, los métodos de las realizaciones pueden ser utilizados para tratar trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias benignas y malignas), como la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo el carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorectal; melanoma maligno, cáncer gástrico,

cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), metástasis óseas, y similares; trastornos de dolor como el dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental, y el dolor de la artritis, trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangioma infantil; afecciones asociadas con las vías de señalización de ciclooxigenasa y lipoxigenasa, incluyendo las afecciones asociadas con la prostaglandina-endoperóxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia y dolor); hipoxia de órgano, agregación plaquetaria inducida por trombina; enfermedades causadas por protozoos.

[0024] Preferiblemente, un inductor de CYP que metaboliza pirfenidona es uno que disminuye los valores AUC en plasma de pirfenidona en un 30% o más. Un inductor potente de CYP que metaboliza pirfenidona es preferiblemente uno que disminuye los valores AUC plasmáticos de pirfenidona en un 50% o más.

[0025] En algunas realizaciones, el efecto de un inductor de CYP en el metabolismo de la pirfenidona en un paciente individual está normalizado en base al área de superficie corporal del paciente (BSA). BSA puede ser calculada mediante la altura y el peso de un paciente. En realizaciones específicas, el efecto normalizado del inductor de CYP disminuye al menos en un 30% o al menos un 50% los valores de AUC de la pirfenidona.

[0026] En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, incluyendo pero no limitado a la pirfenidona para administración que implica el consejo, advertencias, suspensión o disminución de la dosis y / o el uso para preparar un medicamento con pirfenidona, los consejos, advertencias, suspensión o ajuste de la dosis de la pirfenidona pueden aplicarse no sólo al consumo de tabaco, sino también a rifampin (rifampicina).

Evitación o suspensión la administración de un inductor de CYP para evitar reacciones medicamentosas adversas con pirfenidona.

[0027] En algunos aspectos, los medios para la administración de una terapia con pirfenidona a un paciente que necesita una terapia con pirfenidona (por ejemplo, un paciente con FPI), implica administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona, y evitar el uso o administración de un inductor de CYP que metaboliza pirfenidona (por ejemplo, CYP1A2), como figura en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el inductor de CYP es el hábito de fumar (por ejemplo, la inhalación del humo procedente de la combustión de materia orgánica, en particular, tabaco o marihuana), como resultado de los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se encuentran en el humo.

[0028] En otros aspectos, la invención proporciona un medio para la administración de una terapia con pirfenidona a un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, que comprende suspender la administración de un medicamento que es un inductor de CYP1A2 para evitar una interacción medicamentosa adversa, y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona, en donde el inductor de CYP1A2 es humo de cigarrillo, fumar o rifampicina.

[0029] En un ejemplo, el medio para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona a un paciente con FPI proporciona una mejora al evitar o suspender la administración del inductor de CYP y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona.

[0030] En algunas realizaciones, se suspende el uso de CYP simultáneamente con el inicio de la administración de pirfenidona. En otras realizaciones, el inductor de CYP se suspende como mínimo de 3 días a 4 semanas antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. Este período de tiempo puede, por ejemplo, permitir tiempo suficiente para la reducción y la retirada sin efectos adversos.

[0031] En las realizaciones en las que se suspende el inductor de CYP para evitar una interacción medicamentosa adversa, preferentemente se suspende el inductor de CYP dentro de al menos 3 días antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona. En diversas realizaciones, se

suspende el inductor de CYP al menos 4 días, o al menos 5 días, o al menos 6 días, o al menos 7 días (o una semana), o al menos 8 días, o al menos 9 días, o al menos 10 días, o al menos 11 días, o al menos 12 días, o al menos 13 días, o al menos 14 días (o dos semanas), o al menos 15 días, o al menos 16 días, o al menos 17 días, o al menos 18 días, o al menos 19 días, o al menos 20 días, o al menos 21 días (o tres semanas), o al menos 22 días, o al menos 23 días, o al menos 24 días, o al menos 25 días, o al menos 26 días, o al menos 27 días, o al menos 28 días (o cuatro semanas), o al menos 29 días, o al menos 30 días, o al menos un mes, antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona. En algunas realizaciones, el inductor de CYP no se interrumpe antes de un mes, 3 semanas, 2 semanas o una semana antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona. Preferiblemente, se da un tiempo suficiente para la reducción y/o retirada del inductor de CYP.

[0032] En las realizaciones en las que el inductor de CYP no se puede interrumpir o no se interrumpe antes del tratamiento con pirfenidona, el inductor de CYP preferiblemente se suspende al menos 3 días después de comenzar la terapia con pirfenidona. En diversas realizaciones, el inductor de CYP se suspende dentro de al menos 4 días, o al menos 5 días, o al menos 6 días, o al menos 7 días (o una semana), o al menos 8 días, o al menos 9 días, o al menos 10 días, o al menos 11 días, o al menos 12 días, o al menos 13 días, o al menos 14 días (o dos semanas), o al menos 15 días, o al menos 16 días, o al menos 17 días, o al menos 18 días, o al menos 19 días, o al menos 20 días, o al menos 21 días (o tres semanas), o al menos 22 días, o al menos 23 días, o al menos 24 días, o al menos 25 días, o al menos 26 días, o al menos 27 días, o al menos 28 días (o cuatro semanas), o al menos 29 días, o al menos 30 días, o al menos un mes, después de iniciar el tratamiento con pirfenidona. En algunas realizaciones, el inductor de CYP se suspende no más tarde de un mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana después de iniciar el tratamiento con pirfenidona.

[0033] En realizaciones en las que el paciente interrumpe el hábito de fumar para evitar una interacción medicamentosa adversa, el hábito de fumar preferentemente se suspende dentro de al menos 3 días antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona. En diversas realizaciones, el paciente deja de fumar al menos 4 días, o al menos 5 días, o al menos 6 días, o al menos 7 días (o una semana), o al menos 8 días, o al menos 9 días, o al menos 10 días, o al menos 11 días, o al menos 12 días, o al menos 13 días, o al menos 14 días (o semanas), o al menos 15 días, o al menos 16 días, o al menos 17 días, o al menos 18 días, o al menos 19 días, o al menos 20 días, o al menos 21 días (o tres semanas), o al menos 22 días, o al menos 23 días, o al menos 24 días, o al menos 25 días, o al menos 26 días, o al menos 27 días, o al menos 28 días (o cuatro semanas), o al menos 29 días, o al menos 30 días, o al menos un mes, antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona. En algunas realizaciones, el paciente deja de fumar no antes de un mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona. Preferiblemente, se da un tiempo suficiente para la reducción y / o retirada del consumo de tabaco.

[0034] En realizaciones en las que el paciente no puede suspender o no suspende el hábito de fumar antes de la terapia con pirfenidona, el hábito de fumar se suspende preferentemente dentro de al menos 3 días después de comenzar la terapia con pirfenidona. En diversas realizaciones, el paciente deja de fumar dentro de al menos 4 días, o al menos 5 días, o al menos 6 días, o al menos 7 días (o una semana), o al menos 8 días, o al menos 9 días, o al menos 10 días, o al menos 11 días, o al menos 12 días, o al menos 13 días, o al menos 14 días (o semanas), o al menos 15 días, o al menos 16 días, o al menos 17 días, o al menos 18 días, o al menos 19 días, o al menos 20 días, o al menos 21 días (o tres semanas), o al menos 22 días, o al menos 23 días, o al menos 24 días, o al menos 25 días, o al menos 26 días, o al menos 27 días, o al menos 28 días (o cuatro semanas), o al menos 29 días, o al menos 30 días, o al menos un mes, después de iniciar el tratamiento con pirfenidona. En algunas

realizaciones, el paciente deja de fumar no más tarde de un mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana después de iniciar el tratamiento con pirfenidona.

[0035] El paciente preferiblemente evita usar el inductor de CYP para dar un tiempo suficiente para que la dosis de pirfenidona sea sustancialmente absorbida por el organismo del paciente.

5 La pirfenidona tiene una vida media en suero en los seres humanos de alrededor de 2 a 3 horas. De este modo, el paciente preferentemente evita el uso del inductor de CYP, por ejemplo, durante al menos 2,5 horas después de la administración de pirfenidona. El paciente también puede evitar el uso del inductor de CYP durante al menos 3 horas, o al menos 3,5 horas, o al menos 4 horas, o al menos 4,5 horas, o al menos 5 horas después de la administración de pirfenidona. Por ejemplo, en las realizaciones en las que el paciente es fumador, el paciente puede evitar el tabaco durante al menos 2,5 horas, o al menos 3 horas, o al menos 3,5 horas, o al menos 4 horas, o al menos 4,5 horas, o al menos 5 horas después de la administración de pirfenidona.

15 **Selección de un medicamento o terapia alternativa para la administración simultánea con la terapia con pirfenidona**

[0036] En algunos aspectos, la invención proporciona pirfenidona para la administración de una terapia con pirfenidona a un paciente que necesita una terapia con pirfenidona y que necesita terapia con el fármaco que es inductor de CYP1A2, que incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona al paciente, y administrar una terapia alternativa que no sea un inductor de CYP1A2.

20 [0037] En otros aspectos, la invención proporciona pirfenidona para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que fuma y que necesita una terapia con pirfenidona, en donde el tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona al paciente, y administrar una terapia para dejar de fumar, por ejemplo, una terapia sustitutiva de nicotina. La terapia sustitutiva de nicotina puede ser cualquier fuente de nicotina y puede incluir un parche de nicotina, un chicle de nicotina, una pastilla de nicotina, un spray nasal de nicotina, y un inhalador de nicotina. Adicional o alternativamente, la terapia puede incluir la administración de un medicamento para ayudar a dejar de fumar. Ejemplos no limitantes de los medicamentos para dejar de fumar incluyen, pero no se limitan a, hidrocloreuro de bupropión (Zyban ®) o vareniclina (Chantix ®), mejorando la administración de pirfenidona mediante un asesoramiento o advertencia al paciente.

25 [0038] La administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente que necesita una terapia con pirfenidona puede ser mejorada. En algunas realizaciones, se informa al paciente que la co-administración de pirfenidona con el inductor de CYP1A2 que metaboliza la pirfenidona puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de las reacciones adversas de la pirfenidona. En algunas realizaciones, se informa al paciente que la administración de pirfenidona y fumar puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de la pirfenidona.

30 [0039] En algunas realizaciones, se informa al paciente que una co-administración de la pirfenidona con un medicamento que es inductor de CYP1A2 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de la pirfenidona. En algunas realizaciones, se informa al paciente que una co-administración de pirfenidona con un inductor de CYP1A2 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de la pirfenidona.

35 [0040] En algunas realizaciones, se informa al paciente que el uso de pirfenidona en pacientes que fuman pueden alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de la pirfenidona. En algunas realizaciones, se informa al paciente que el uso de pirfenidona en pacientes que fuman dio como resultado una disminución de un 50% en la exposición a la pirfenidona.

45 Dosificación y modificaciones de la dosis

[0041] También se proporciona un medio para la administración de pirfenidona y un inductor de CYP que metaboliza la pirfenidona (por ejemplo, CYP1A2) en donde se administra al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del inductor y una dosis de pirfenidona que está incrementada en relación a un paciente que no toma el inductor. En algunos aspectos, ese incremento de la dosis de pirfenidona es superior a 2400 mg/día. Por ejemplo, la dosificación aumentada es unos 2670 mg por día, 2937 mg por día, 3204 mg por día, 3471 mg por día, o 3738 mg por día (por ejemplo, 10, 11, 12, 13 o 14 cápsulas por día donde cada cápsula es de aproximadamente 267 mg). En algunas realizaciones, el inductor de CYP ya se está administrando al paciente. En otras realizaciones, la pirfenidona ya se está administrando al paciente. En realizaciones relacionadas, la dosificación de pirfenidona se incrementa antes de la administración del inductor de CYP. El inductor de CYP1A2 es humo de cigarrillo, fumar o rifampicina.

[0042] Cuando el paciente evita o suspende el uso del inductor de CYP1A2, preferiblemente la cantidad de pirfenidona que se administra es de 2400 o 2403 mg/día. La pirfenidona puede ser dosificada a una cantidad total de unos 2400 mg a unos 3800 mg por día. La dosificación se puede dividir en dos o tres dosis durante el día o darse en una dosis única diaria. Las cantidades específicas de la cantidad total diaria de la terapéutica prevista para los métodos descritos incluyen unos 2400 mg, unos 2450 mg, unos 2500 mg, unos 2550 mg, unos 2600 mg, unos 2650 mg, unos 2670 mg, unos 2700 mg, unos 2750 mg, unos 2800 mg, unos 2850 mg, unos 2900 mg, unos 2937 mg, unos 2950 mg, unos 3000 mg, unos 3050 mg, unos 3100 mg, unos 3150 mg, unos 3200 mg, unos 3204 mg, unos 3250 mg, unos 3300 mg, unos 3350 mg, unos 3400 mg, unos 3450 mg, unos 3471 mg, unos 3500 mg, unos 3550 mg, unos 3600 mg, unos 3650 mg, unos 3700 mg, unos 3738 mg, unos 3750, y unos 3800 mg.

[0043] Alternativamente pueden ser administradas dosificaciones de pirfenidona en dosis medidas en mg/kg. Dosis contempladas en mg/kg en la terapia descrita incluyen unos 1 mg/kg a unos 40 mg/kg. Intervalos específicos de dosis en mg/kg incluyen de unos 1 mg/kg a unos 20 mg/kg, de unos 5 mg/kg a unos 20 mg/kg, de unos 10 mg/kg a unos 20 mg/kg, de unos 10 mg/kg a unos 30 mg/kg y de unos 15 mg/kg a unos 25 mg/kg.

[0044] En una realización, una cantidad de dosificación de pirfenidona se toma con alimentos. En otra realización, se instruye al paciente para que administre la dosificación de pirfenidona con alimentos.

[0045] También proporcionamos un medio para optimizar la terapia con pirfenidona que comprende un ajuste de la dosificación de pirfenidona administrada a un paciente de forma ascendente en relación con una dosificación previamente administrada al paciente, donde la co-administración de un inductor de CYP1A2 que metaboliza la pirfenidona al paciente no da lugar a una disminución en la exposición a la pirfenidona. En algunas realizaciones, la dosis se aumenta en unos 100 mg/día. En otras realizaciones, la dosis se aumenta en unos 150 mg/día, o unos 200 mg/día, o unos 250 mg/día, o unos 267 mg/día, o unos 300 mg/día, o unos 350 mg/día, o unos 400 mg/día, o unos 450 mg/día, o unos 500 mg/día, o unos 550 mg/día, o unos 600 mg/día, o unos 650 mg/día, o unos 700 mg/día, o unos 750 mg/día, o unos 800 mg/día, o unos 850 mg/día, o unos 900 mg/día, o unos 950 mg/día, o unos 1000 mg/día, o unos 1050 mg/día, o unos 1100 mg/día, o unos 1150 mg/día, o unos 1200 mg/día, o unos 1250 mg/día, o unos 1300 mg/día, o unos 1350 mg/día, o unos 1400 mg/día, o unos 1450 mg/día, o unos 1500 mg/día, o unos 1600 mg/día o más.

[0046] También proporcionamos un medio para optimizar la terapia con pirfenidona que comprende ajustar la dosis de pirfenidona administrada a un paciente de forma ascendente en relación con una dosis previamente administrada al paciente, donde la co-administración de un medicamento que es un inductor de CYP1A2 al paciente no da lugar a una disminución en la exposición a la pirfenidona. En algunas realizaciones, se aumenta la dosis en unos 100 mg/día.

En otras realizaciones, la dosis se reduce en unos 150 mg/día, o unos 200 mg/día, o unos 250 mg/día, o unos 267 mg/día, o unos 300 mg/día, o unos 350 mg/día, o unos 400 mg/día, o unos 450 mg/día, o unos 500 mg/día, o unos 550 mg/día, o unos 600 mg/día, o unos 650 mg/día, o unos 700 mg/día, o unos 750 mg/día, o unos 800 mg/día, o unos 850 mg/día, o unos 900 mg/día, o unos 950 mg/día, o unos 1000 mg/día, o unos 1050 mg/día, o unos 1100 mg/día, o unos 1150 mg/día, o unos 1200 mg/día, o unos 1250 mg/día, o unos 1300 mg/día, o unos 1350 mg/día, o unos 1400 mg/día, o unos 1450 mg/día, o unos 1500 mg/día, o unos 1600 mg/día o más.

[0047] También proporciona un medio para optimizar la terapia con pirfenidona que comprende ajustar la dosis de pirfenidona administrada a un paciente de forma ascendente en relación con una dosis previamente administrada al paciente, donde la co-administración de un inductor de CYP1A2 para el paciente no da lugar a una disminución en la exposición a la pirfenidona. En algunas realizaciones, se aumenta la dosis en unos 100 mg/día. En otras realizaciones, la dosis es aumentada en aproximadamente 150 mg/día, o unos 200 mg/día, o unos 250 mg/día, o unos 267 mg/día, o unos 300 mg/día, o unos 350 mg/día, o unos 400 mg/día, o unos 450 mg/día, o unos 500 mg/día, o unos 550 mg/día, o unos 600 mg/día, o unos 650 mg/día, o unos 700 mg/día, o unos 750 mg/día, o unos 800 mg/día, o unos 850 mg/día, o unos 900 mg/día, o unos 950 mg/día, o unos 1000 mg/día, o unos 1050 mg/día, o unos 1100 mg/día, o unos 1150 mg/día, o unos 1200 mg/día, o unos 1250 mg/día, o unos 1300 mg/día, o unos 1350 mg/día, o unos 1400 mg/día, o unos 1450 mg/día, o unos 1500 mg/día, o unos 1600 mg/día o más.

Envases, métodos kits de envasado, y métodos de administración

[0048] También describimos un envase o kit que incluye pirfenidona, opcionalmente en un recipiente, y un prospecto, etiqueta de envase, instrucciones u otro etiquetado que incluyen cualquiera, dos, tres o más de las siguientes informaciones o recomendaciones:

- (a) informar al paciente que debe evitarse o suspenderse los inductores potentes de CYP1A2 que metabolizan pirfenidona;
- (b) informar al paciente que el hábito de fumar debe ser evitado o eliminado;
- (c) informar al paciente que la co-administración de pirfenidona con un inductor de CYP que metaboliza pirfenidona puede alterar el efecto terapéutico de la pirfenidona;
- (d) informar al paciente que la administración de pirfenidona en pacientes que fuman provoca una disminución del 50% en la exposición a la pirfenidona en comparación con los pacientes que no fuman, y
- (e) informar al paciente que fumar puede provocar una disminución en la exposición a la pirfenidona, debido al potencial del hábito de fumar para inducir el metabolismo de CYP1A2. En algunas realizaciones, la información o la recomendación puede incluir que la administración conjunta de pirfenidona con inductores de CYP1A2 que metabolizan pirfenidona puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de la pirfenidona. En otras realizaciones, la información o recomendación puede incluir que la administración de pirfenidona a un paciente que fuma puede alterar el efecto terapéutico o perfil de reacciones adversas de la pirfenidona. En otras realizaciones, la información o recomendación puede incluir que la administración conjunta de pirfenidona con inductores del CYP1A2 puede alterar el efecto terapéutico o perfil de reacciones adversas de la pirfenidona. Los inductores de CYP1A2 son humo de cigarrillo, fumar o rifampicina.

[0049] La información o recomendación puede incluir que los medicamentos que son inductores de CYP1A2 deben ser evitados. La información o recomendación puede incluir que los medicamentos que son inductores de CYP1A2 se deben suspender. La información o recomendación puede incluir que los medicamentos que son inductores de CYP1A2 deben utilizarse con precaución. Los inductores de CYP1A2 son humo de cigarrillo, fumar o

rifampicina.

[0050] El prospecto, etiqueta del envase, instrucciones u otro etiquetado puede además comprender instrucciones para el tratamiento de FPI mediante la administración de pirfenidona, por ejemplo, a una dosis de 2400 mg o 2403 mg por día.

5 [0051] También describimos un método de preparación o envasado de un medicamento de pirfenidona que comprende envasar pirfenidona, opcionalmente en un recipiente, junto con un prospecto o una etiqueta en el envase o instrucciones que incluyen cualquiera, dos, tres o más de las informaciones o recomendaciones antes expuestas.

10 [0052] La invención se comprenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos que detallan realizaciones ejemplares de la invención. No deben, sin embargo, interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

EJEMPLOS

15 [0053] Se realizó un estudio abierto en Fase 1 para determinar el impacto de un potente inhibidor de CYP1A2 y un inductor de CYP1A2 sobre la farmacocinética y seguridad de la pirfenidona en sujetos sanos.

20 [0054] **Diseño del estudio.** El estudio fue un estudio de Fase 1, abierto, de grupos paralelos diseñado para investigar el impacto de la inhibición y la inducción de CYP1A2 sobre la farmacocinética y la seguridad de la pirfenidona en sujetos sanos. Cincuenta y cuatro sujetos fueron incluidos en dos grupos, de los que 27 eran fumadores (Grupo 1) y 27 eran no fumadores (Grupo 2). Cada grupo (fumadores y no fumadores) debía incluir un mínimo de nueve mujeres y nueve hombres, y se intentó que fueran incluidos números iguales de cada sexo en cada grupo. Cada sujeto debía recibir una dosis única de 801 mg de pirfenidona en los días 1 y 11.

25 La dosificación con fluvoxamina se inició el día 2 y fue ajustada a la dosis final de acuerdo con el siguiente programa:

- Días 2-4: fluvoxamina 50 mg antes de acostarse
- Días 5-7: fluvoxamina 50 mg dos veces al día (por la mañana y antes de acostarse)
- Días 8-11: fluvoxamina 50 mg por la mañana y 100 mg antes de acostarse

30 [0055] Todos los análisis farmacocinéticos (PK) se realizaron utilizando métodos PK poblacionales mediante maximización paramétrica de la esperanza de Monte-Carlo como se aplica en el programa de software de código abierto SADAPT 1.5.6 (Bauer et al, AAPS Journal 9 (1): E60-83, 2007). El modelo estructural para el análisis se obtuvo de un análisis de la población PK preliminar. Este modelo farmacocinético de población se adaptó a los valores de concentración plasmática-tiempo de pirfenidona y 5-carboxi pirfenidona de los días 1 y 11 por separado. Una vez que fue definido el modelo PK de población final, las estimaciones se generaron estimaciones de $AUC_{0-\infty}$ mediante la simulación de perfiles PK en plasma y se comparó para diferencias estadísticamente significativas entre días (para verificar el efecto de la co-administración de fluvoxamina) y entre grupos (para verificar el efecto del consumo de tabaco).

40 [0056] Como punto final principal del estudio, las diferencias en las estimaciones de $AUC_{0-\infty}$ en la pirfenidona y 5 carboxi-pirfenidona entre los días 1 y 11, y entre fumadores y no fumadores fueron evaluados por su importancia. El análisis del efecto de fluvoxamina (es decir, Día 1 frente a Día 11) se analizó usando los criterios de la FDA para la bioequivalencia para datos apareados (FDA 2003). La relación de $AUC_{0-\infty}$ del Día 11 a la del Día 1 se utilizó para verificar la interacción entre el consumo de tabaco y la coadministración de fluvoxamina. Si otras características del sujeto (como el tamaño corporal o edad) estaban también asociadas con la relación de $AUC_{0-\infty}$ del Día 11 a la del Día 1, la importancia de estas covariables también fue verificada. La importancia de las diferencias en las estimaciones de $AUC_{0-\infty}$ en la

pirfenidona y 5-carboxy-pirfenidona en el Día 1 en fumadores y no fumadores fue verificada mediante una regresión lineal multivariable con el fin de tener en cuenta los efectos de otras covariables significativas.

5 [0057] Resultados Farmacocinéticos. Cincuenta y uno de los 54 sujetos incluidos en el estudio se incluyeron en el análisis PK. Tres sujetos fueron retirados del análisis PK, ya que no cumplían con el requisito especificado en el protocolo para el adecuado cumplimiento del régimen de dosificación de fluvoxamina. Dos sujetos abandonaron el estudio antes de tiempo debido a sucesos adversos, y un sujeto sólo tomó 73% de la dosis de fluvoxamina requerida por el protocolo. Todas las muestras de PK de los 51 sujetos estaban disponibles para
10 análisis. Cada sujeto tenía dos perfiles cada día: uno para pirfenidona y otro para 5-carboxi-pirfenidona. Hubo un total de 1224 muestras (12 por sujeto y por día); en cada muestra se analizó la pirfenidona y 5-carboxi pirfenidona para un total de 2.448 concentraciones.

15 [0058] Se obtuvo una adaptación rigurosa a los datos usando el modelo farmacocinético poblacional estructural. En general, los ajustes de los datos fueron excelentes: 98% de los perfiles individuales tenían valores de r^2 superiores a 0,9 y no hubo sesgo sistemático en los ajustes.

20 [0059] El resumen estadístico de $AUC_{0-\infty}$ estratificado por jornada de estudio se presenta en la Tabla 1. Los diagramas de densidad de puntos simétricos de valores $AUC_{0-\infty}$ de pirfenidona y 5-carboxi-pirfenidona respecto a día de estudio, identificados por estado de hábito de fumar, se proporcionan en la figura 2.7.2-3. La administración conjunta de fluvoxamina dio lugar a un aumento significativo en la $AUC_{0-\infty}$ de la pirfenidona ($p < 0,00001$). No hubo un efecto estadísticamente significativo de la administración conjunta de fluvoxamina en la $AUC_{0-\infty}$ de 5-carboxi-pirfenidona.

25 Tabla 1 Comparación de $AUC_{0-\infty}$ entre días de estudio ($n = 51$) $AUC_{0-\infty}$ estadístico de día de estudio (mg·h / L)

| Día de Estudio | Estadística | Pirfenidona ^a | 5-Carboxi-Pirfenidona ^b |
|---|--|---------------------------------|------------------------------------|
| 1: Pre.Fluvoxamina | Media (DE) Mediana (25 ^a - 75 ^a) | 34,9 (16,9) 34,7 (21,4-45,9) | 29,3 (8,22) 26,9 (22,0-33,7) |
| 11: Post.Fluvoxamina | Media (DE) Mediana (25 ^a - 75 ^a) | 171(47,7) 167 (126-206) | 31,7 (8,96) 29,4 (25,4-36,5) |
| Valor $p < 0,00001$ (ensayo t pareado) Valor ^b $p = 0,168$ (ensayo t pareado) $AUC_{0-\infty}$ = área bajo la curva concentración-tiempo desde tiempo cero a infinito; DE=desviación estándar | | | |

30 [0060] También hubo una gran diferencia aparente en las estimaciones de C_{max} pre y post-fluvoxamina; la C_{max} de pirfenidona fue mayor después de la administración de fluvoxamina, mientras que la C_{max} de 5-carboxi-pirfenidona fue menor después de la administración de fluvoxamina. La media (95% CI) para la relación de C_{max} del Día 11 con la C_{max} del Día 1 fue de 2,09 (1,94 - 2,25) para pirfenidona y 0,369 (0,349 - 0,390) para 5-carboxi-pirfenidona.

35 [0061] El resumen estadístico de la relación entre el $AUC_{0-\infty}$ del Día 11 con el $AUC_{0-\infty}$ del Día 1, estratificado por el estado de hábito de fumar, se presenta en la Tabla 2. Mientras que tanto fumadores como no fumadores se vieron afectados por la coadministración de fluvoxamina, los fumadores parecieron tener un aumento más pronunciado en la exposición a la pirfenidona,

como lo demuestra el mayor índice de AUC del Día 11 respecto al Día 1. Teniendo en cuenta que había un desequilibrio en las características demográficas entre fumadores y no fumadores (los fumadores eran más jóvenes, más pesados y hombres en su mayoría), el impacto de estas variables en la relación de $AUC_{0-\infty}$ de la pirfenidona del Día 11 con $AUC_{0-\infty}$ del Día 1 fue probado mediante regresión lineal múltiple. Utilizando eliminación regresiva (valor-p para la eliminación = 0,10), el consumo de tabaco fue el único indicador significativo en la relación de $AUC_{0-\infty}$ de la pirfenidona del Día 11 con la $AUC_{0-\infty}$ del Día 1; el tamaño corporal, el sexo y la edad no fueron significativos.

10 Tabla 2 Comparación de la relación entre $AUC_{0-\infty}$ del Día 11 y $AUC_{0-\infty}$ del Día 1 por estado de hábito de fumar. Estadística de estado de hábito de fumar Pirfenidona y 5-Carboxi-pirfenidona

| | | | |
|--|---|------------------|-------------------|
| Fumadores | N | 26 | 26 |
| | Media (DE) | 7,32 (2,12) | 1,12 (0,0951) |
| | Mediana (25 ^a -75 ^a) | 7,07 (6,12-8,25) | 1,13 (1,04-1,19) |
| No Fumadores | N | 25 | 25 |
| | Media (DE) | 4,13 (1,15) | 1,05 (0,114) |
| | Mediana (25 ^a -75 ^a) | 3,99 (3,26-4,68) | 1,03 (0,976-1,11) |
| AUC _{0-∞} área bajo la curva concentración-tiempo desde tiempo cero hasta infinito; DE = desviación estándar. | | | |

15 [0062] Las relaciones entre el consumo de tabaco y la exposición a la pirfenidona y a 5-carboxi-pirfenidona fueron examinadas utilizando estimaciones de $AUC_{0-\infty}$ a partir del día 1. Debido al alto grado de correlación entre la BSA y otras variables demográficas (sexo, aclaramiento de creatinina (mL / min) (CLcr), edad) y la plausibilidad farmacológica de una relación entre la exposición y el tamaño corporal, el $AUC_{0-\infty}$ fue primero normalizado con la superficie corporal antes de su aplicación en el análisis de regresión lineal múltiple. El consumo de tabaco fue el único predictor significativo de la variabilidad en el $AUC_{0-\infty}$ de la pirfenidona normalizado con BSA. El hábito de fumar tuvo un efecto pronunciado porque en el caso de los fumadores se podía predecir una caída de aproximadamente el 50% en $AUC_{0-\infty}$ después de considerar las diferencias en BSA. Los únicos predictores significativos en $AUC_{0-\infty}$ de 5-carboxi-pirfenidona fueron la edad y CLcr.

25 [0063] En resumen, el diseño y la ejecución de este estudio permitieron un análisis riguroso e informativo de los efectos de la inhibición y/o inducción de CYP1A2 sobre la farmacocinética de la pirfenidona. La administración del inhibidor potente de CYP, fluvoxamina, dio lugar a una interacción medicamentosa significativa y a un marcado aumento en la exposición a la pirfenidona. Los fumadores fueron propensos a experimentar una exposición significativamente menor a la pirfenidona (en ausencia de interacción con medicamentos), presumiblemente debido los efectos inductivos del hábito de fumar.

30 [0064] La administración conjunta de fluvoxamina dió lugar a una interacción significativa de medicamentos de forma que la exposición ($AUC_{0-\infty}$) a la pirfenidona fue, en promedio, casi 6 veces superior tras diez días de dosificación con fluvoxamina. Los sujetos también experimentaron, en promedio, un aumento de dos veces en la C_{max} después de la administración de fluvoxamina.

35 [0065] La administración de pirfenidona a pacientes que fuman dió lugar a una disminución significativa en la exposición ($AUC_{0-\infty}$) a pirfenidona, y fue, en promedio, alrededor del 50% de la exposición a la pirfenidona en pacientes que no fumaban.

40 [0066] Aunque la presente invención ha sido descrita en términos de diversas realizaciones y

ejemplos, se entiende que las variaciones y mejoras se ocurrirán por los expertos en la técnica. Por lo tanto, sólo limitaciones tales como las que aparecen en las reivindicaciones deberán aplicarse a la invención.

- 5 1. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona y evitar el uso o la administración de un inductor potente de citocromo P450 (CYP) que metaboliza la pirfenidona tal como se establece en las reivindicaciones.
- 10 2. La pirfenidona para uso del párrafo 1, en el que el inductor de la CYP se evita durante al menos 2,5 horas después de la administración de la pirfenidona.
3. La pirfenidona para uso del párrafo 2, en donde el paciente es fumador y evita fumar durante menos 2,5 horas después de la administración de pirfenidona.
- 15 4. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente que necesita una terapia con pirfenidona en donde el paciente está recibiendo un inductor de un citocromo P450 (CYP) que metaboliza pirfenidona, como se establece en las reivindicaciones, que consiste en suspender el empleo o la administración del inductor de un citocromo P450 (CYP) que metaboliza pirfenidona para evitar una reacción medicamentosa adversa y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona.
- 20 5. La pirfenidona para uso del párrafo 4, en donde el inductor de CYP se suspende antes de la administración de pirfenidona.
6. La pirfenidona para uso del párrafo 5, en donde el inductor de CYP se suspende 4 semanas antes de la administración de pirfenidona.
- 25 7. La pirfenidona para uso del párrafo 4, en donde el inductor de CYP se suspende simultáneamente con la administración de pirfenidona.
8. La pirfenidona para el uso de los párrafos 1 ó 4, en donde el paciente es fumador, comprendiendo la suspensión de fumar.
9. La pirfenidona para el uso del párrafo 8, que incluye además administrar al paciente una terapia sustitutiva de nicotina.
- 30 10. La pirfenidona para uso del párrafo 9, en donde la terapia sustitutiva de nicotina incluye uno o más parches de nicotina, un chicle de nicotina, una pastilla de nicotina, un spray nasal de nicotina, y un inhalador de nicotina.
11. La pirfenidona para uso del párrafo 8, que además comprende administrar al paciente clorhidrato de bupropión (Zyban) o vareniclina (Chantix).
- 35 12. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona, y una o más de las siguientes acciones
- (a) informar al paciente que los inductores potentes de un citocromo P450 (CYP) que metabolizan pirfenidona deberían ser evitados o suspendidos;
- 40 (b) informar al paciente que debe evitar o suspender el hábito de fumar;
- (c) informar al paciente que la co-administración de pirfenidona con un inductor de CYP que metaboliza pirfenidona puede alterar el efecto terapéutico de la pirfenidona;
- (d) informar al paciente que la administración de pirfenidona a pacientes que fuman provoca una disminución de un 50% en la exposición a la pirfenidona en comparación con los pacientes que no fuman, y (e) informar al paciente que fumar puede provocar una disminución en la exposición a la pirfenidona, debido al potencial del hábito de fumar para inducir el metabolismo de CYP A2.
- 45 13. La pirfenidona para uso del párrafo 12, en donde el paciente es fumador, y que

comprende además asesorar al paciente para que considere una terapia sustitutiva de nicotina en lugar de fumar.

14. La pirfenidona para uso de cualquiera de los párrafos 12-13, que además incluye animar al paciente fumador a dejar de fumar antes del tratamiento con pirfenidona.

5 15. La pirfenidona para uso de cualquiera de los párrafos 1-14, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona es una dosis total diaria de unos 2400 mg.

16. La pirfenidona para uso de uno de los párrafos 1-15, en donde la pirfenidona se administra tres veces al día, a una dosis diaria total de unos 2400 mg.

10 17. La pirfenidona para uso de cualquiera de los párrafos 1-16, en donde el CYP incluye CYP1A2.

18. La pirfenidona para uso de cualquiera de los párrafos 1-17, en donde el paciente sufre fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

19. La pirfenidona para uso de cualquiera de los párrafos 1-18, en donde la pirfenidona se administra junto con alimentos.

15

Reivindicaciones

1. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, **caracterizada porque** el tratamiento comprende evitar o suspender el uso concomitante o la co-administración de un inductor potente de citocromo P450 1A2 (CYP1A2) para evitar una exposición reducida a la pirfenidona, en el que el inductor potente es humo de cigarrillo, fumar o rifampicina.
2. El uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que necesita una terapia con pirfenidona, **caracterizado porque** el tratamiento comprende evitar o suspender el uso concomitante o la co-administración de un inductor potente de citocromo P450 1A2 (CYP1A2) para evitar una exposición reducida a la pirfenidona, en el que el potente inductor es humo de cigarrillo, fumar o rifampicina.
3. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** el tratamiento incluye evitar el uso concomitante o la co-administración del inductor potente de citocromo P450 1A2 (CYP1A2).
4. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el paciente evita el uso concomitante o la coadministración del inductor potente de citocromo P450 1A2 (CYP1A2).
5. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el paciente es un fumador que ha suspendido el hábito de fumar para evitar una exposición reducida a la pirfenidona.
6. La pirfenidona para uso o el uso de la reivindicación 5 en donde el paciente ha suspendido el hábito de fumar 4 semanas antes de la administración de pirfenidona.
7. La pirfenidona para uso o el uso de la reivindicación 5 en donde el paciente ha suspendido el hábito de fumar simultáneamente con el inicio de la administración de pirfenidona.
8. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el paciente es fumador y evita fumar cuando toma pirfenidona.
9. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** el tratamiento comprende suspender o evitar el uso concomitante o la administración conjunta de rifampicina.
10. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde el paciente sufre una enfermedad seleccionada entre fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, enfermedades pulmonares autoinmunes, hipertrofia benigna de próstata, infarto coronario o infarto de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis músculo-esquelética, adherencias post-quirúrgicas, cirrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis vascular, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética, o lesiones en la piel, fibrosis en los ganglios linfáticos asociada con VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, gota, otras afecciones artríticas, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por gram-negativos, síndrome de shock tóxico, síndrome de dolor miofacial (MPS), shigelosis, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn, psoriasis, eczema, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, enfermedad de Ormond, gastritis autoinmune, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, fibrosis pancreática, hepatitis crónica activa incluyendo fibrosis hepática, enfermedad renal aguda y crónica, fibrosis renal, nefropatía diabética, síndrome del intestino irritable; pirosis, reestenosis, malaria cerebral, accidente cerebrovascular y lesión isquémica, trauma neural, enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad

de Parkinson; dolor agudo y crónico, alergias, incluyendo rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, síndrome coronario agudo, caquexia, malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, síndrome de Reiters, sinovitis aguda, degeneración muscular, bursitis, tendinitis; tenosinovitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis, trombosis, silicosis; sarcosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis o múltiples trastornos óseos relacionados con mieloma; cáncer, incluyendo pero no limitado a carcinoma de mama metastásico, carcinoma colorectal, melanoma maligno, cáncer gástrico, y cáncer de pulmón de células no pequeñas; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple, lupus y fibromialgia; sida u otras enfermedades virales como Herpes Zoster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias benignas y malignas), leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo el carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorectal; melanoma maligno, cáncer gástrico, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), metástasis óseas; trastornos de dolor incluyendo dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental, o dolor de artritis, trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular, o hemangioma infantil; afecciones asociadas con las vías de señalización de ciclooxigenasa y lipoxigenasa, incluyendo las afecciones asociadas con la prostaglandina-endoperoxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia, o dolor); hipoxia de órgano, agregación plaquetaria inducida por trombina; o enfermedades causadas por protozoos.

11. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde el paciente tiene fibrosis pulmonar idiopática.
12. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde la pirfenidona es administrada en una dosis total diaria de 2400 mg o 2403 mg por día.
13. La pirfenidona para uso o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde cada dosis de pirfenidona administrada es 801 mg.

30

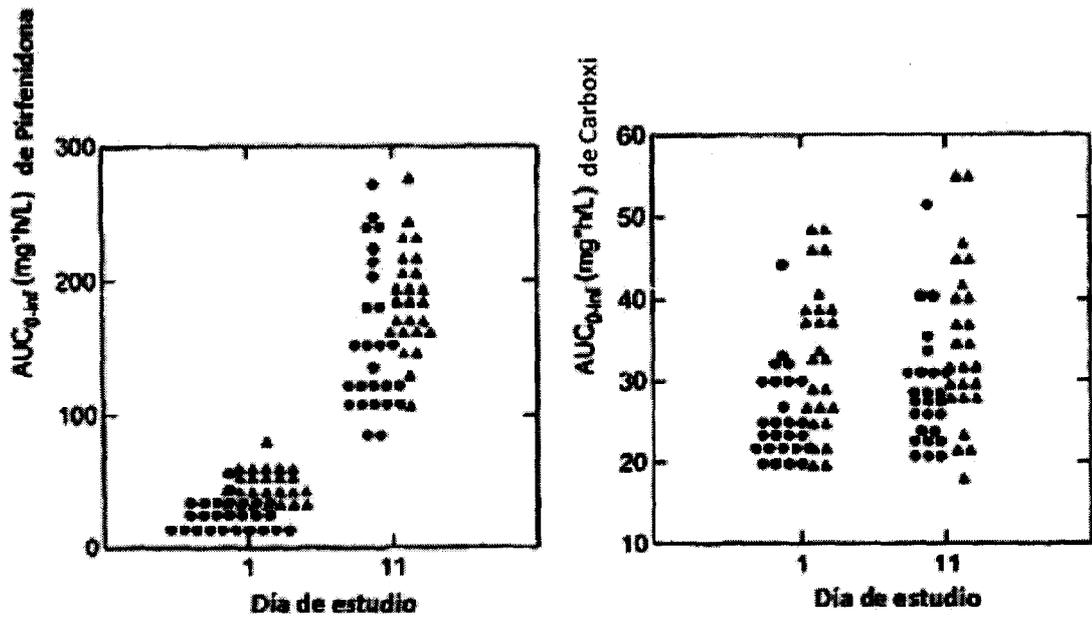


FIGURA 1