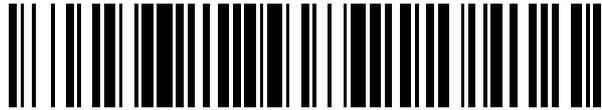


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 396**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4412 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 07865831 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **02.12.2009 EP 2124945**

54 Título: **Método para proporcionar una terapia de pirfenidona a un paciente**

30 Prioridad:

18.12.2006 US 870593 P

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

12.02.2013

73 Titular/es:

**INTERMUNE, INC. (100.0%)
3280 BAYSHORE BOULEVARD
BRISBANE, CA 94005-1021, US**

72 Inventor/es:

BRADFORD, WILLIAMSON ZIEGLER

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 396 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 métodos para disminuir los sucesos adversos asociados con la terapia de pirfenidona (5-metil-1- fenil-2-(1H)-piridona).

Descripción del Campo Relacionado

5 [0002] La pirfenidona es una molécula pequeña de medicamento 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. Sus elementos químicos están expresados como C₁₂H₁₁NO, y su estructura y síntesis son conocidos. La pirfenidona es fabricada comercialmente y es evaluada clínicamente como un medicamento antifibrótico de amplio espectro. Diversas Solicitudes de Nuevos Medicamentos de investigación de pirfenidona (INDs) están actualmente presentadas en la U.S. Food and Drug Administration. Investigaciones de Fase II humana para fibrosis pulmonar, glomerulosclerosis renal, y cirrosis hepática están en curso o han sido recientemente finalizadas. Ha habido otros estudios de Fase II que emplearon pirfenidona para tratar hipertrofia benigna de próstata, cicatrización hipertrófica (queloides), y artritis reumatoide.

10 [0003] La pirfenidona esta siendo investigada para beneficios terapéuticos a pacientes que padecen de afecciones de fibrosis tales como fibrosis pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática (IPF) asociadas con el Síndrome Hermansky-Pudlak (BPS). La pirfenidona está también siendo investigada en cuanto a una capacidad farmacológica para evitar o eliminar tejido excesivo de cicatriz hallado en fibrosis asociada con tejidos lesionados incluyendo los de pulmones, piel, articulaciones, riñones, glándulas prostáticas, e hígados. La investigación básica y clinica publicada y no publicada sugiere que la pirfenidona puede ralentizar o inhibir de forma segura la ampliación progresiva de lesiones fibróticas, y evitar la formación de nuevas lesiones fibróticas después de lesiones de tejido.

15 [0004] Se entiende que un mecanismo por el cual la pirfenidona ejerce sus efectos terapéuticos es modulando las acciones de la citoquina. La pirfenidona es un inhibidor potente de citoquinas fibrogénicas y TNF- α . Está bien documentado que la pirfenidona inhibe la biosíntesis o liberación excesiva de diversas citoquinas fibrogénicas tales como TGF- β 1, bFGF, PDGF, y EGF. Zhang S et al., Australian and New England J Ophthalmology 26:S74-S76 (1998). Informes experimentales también muestran que la pirfenidona bloquea la síntesis y liberación de cantidades excesivas de TNF- α de los macrófagos y otras células. Cain et al., Int'l J Immunopharmacology 20:685-695 (1998).

20 [0005] Como un medicamento de investigación, la pirfenidona se proporciona en forma de comprimidos y cápsulas principalmente para administración oral. Diversas fórmulas han sido probadas y adoptadas en ensayos clínicos y otras investigaciones y experimentos. Las reacciones o circunstancias adversas más comunes asociadas con la terapia de pirfenidona incluyen malestar gastrointestinal, náuseas, fatiga, somnolencia, vértigo, dolor de cabeza, y erupciones por fotosensibilidad. Mucho de estos efectos pueden interferir con las actividades diarias y la calidad de vida. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis. Las reacciones adversas asociadas con la terapia de pirfenidona se agravan cuando la pirfenidona es administrada en estas dosis elevadas.

25 [0006] Actualmente, las circunstancias adversas después de la administración de la pirfenidona son aliviadas por la reducción o suspensión de la dosis de pirfenidona. En un reciente estudio, sobre circunstancias adversas calificadas de Grado 2 o peor, la dosis fue reducida de manera escalonada: de 9 comprimidos con 200 mg de pirfenidona por día a 6 comprimidos con 200 mg de pirfenidona por día y 6 comprimidos con 200 mg de pirfenidona por día a 3 comprimidos con 200 mg de pirfenidona por día. Azuma, A. et al., Am J Respir Crit Care Med 171:1040-47 (2005) ("Azuma study"). Más específicamente, si, tras un periodo de 14 días de observación con dosis reducida, la circunstancia adversa persistía o aumentaba, la dosis se reducía un escalón más -de 6 comprimidos por día a 3 comprimidos por día. Si la circunstancia adversa persistía o aumentaba a pesar de reducir la dosis a 3 comprimidos por día, la medicación de estudio se suspendía.

30 [0007] El estudio de Azuma revela un programa de titulación de dosis para todos los pacientes en el que los pacientes recibieron una dosis de 200 mg de pirfenidona tres veces al día durante los primeros dos días; luego una dosis de 400 mg de pirfenidona tres veces al día durante los siguientes dos días; y luego una dosis máxima de 600 mg de pirfenidona tres veces al día durante el resto del tratamiento. De este modo, la dosis máxima obtenida por el estudio de Azuma era únicamente 1.800 mg/día de pirfenidona. Adicionalmente, el programa de valoración de dosis del estudio de Azuma alcanza la dosis total máxima de pirfenidona tras solamente cuatro días de tratamiento. Existe una razón importante para creer que la escalada de dosis de Azuma no adapta óptimamente el ritmo de escalada de dosis con el ritmo al cual un paciente desarrolla tolerancia suficiente para reducir la incidencia de sucesos adversos. De este modo, permanece una necesidad clínica no cubierta de un método de administrar dosis más elevadas de pirfenidona a un paciente de un modo que elimine o minimice los sucesos adversos, tales como náuseas, vómitos, malestar gastrointestinal, sopor, mareos, dolor de cabeza, somnolencia, y otros efectos secundarios indeseados.

RESUMEN

35 [0008] La invención presente supera la necesidad clinica no cubierta proporcionando un esquema de escalada de dosis optimizado mejorado para la administración de pirfenidona. El esquema de escalada de dosis de la presente invención proporciona pirfenidona en una cantidad tal que la dosis total máxima no es alcanzada durante al menos

una semana. La dosis total máxima de pirfenidona no es alcanzada hasta alrededor del Día 15 del tratamiento en la presente invención. La presente invención permite administrar una dosis máxima de 2,403 mg de pirfenidona por día a un paciente y también reduce la incidencia de circunstancias adversas asociadas con la administración de pirfenidona mediante una adaptación más precisa de la escalada de dosis con el desarrollo de tolerancia en el paciente. En realidad, se ha observado que incluso cuando la dosis aumenta usando el esquema de escalada de dosis aquí descrito, disminuyen los secos adversos, tal como la somnolencia.

[0009] La invención presente proporciona Pirfenidona, en un régimen de escalada de dosis inicial, para uso en tratar fibrosis pulmonar idiopática (IPF), donde la pirfenidona es para:

administrar a un paciente una primera dosis oral diaria de 801 mg en una cápsula conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante los días uno a siete del régimen de escalada de dosis ;

administrar al paciente una segunda dosis oral diaria de 1602 mg en dos cápsulas conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante los días ocho a catorce del régimen de escalada de dosis ; y

administrar al paciente una tercera dosis oral diaria de 2403 mg en tres cápsulas conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante al menos el día quince del régimen de escalada de dosis ; y

en el que dichas dosis son para tomarse con alimentos.

[0010] La presente invención también se proporciona para el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar fibrosis pulmonar idiopática (iPF), en el que el medicamento es para:

administrar a un paciente una primera dosis oral diaria de 801 mg en una cápsula conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante los días uno a siete de un régimen de escalada de dosis;

administrar al paciente una segunda dosis oral de 1602 mg en dos cápsulas conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante los días ocho al catorce del régimen de escalada de dosis ; y

administrar al paciente una tercera dosis oral diaria de 2403 mg en tres cápsulas conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante al menos el día quince del régimen de escalada de dosis ; y

en donde dichas dosis son para tomarse con alimentos.

[0011] En una realización de la pirfenidona o uso de la invención, el régimen de escalada de dosis inicial reduce la incidencia de un suceso adverso asociado con la administración de pirfenidona.

[0012] La presente invención además proporciona un envase de inicio comprendiendo:

un primer juego de compartimentos cada uno con una primera cantidad de dosis de pirfenidona que es 801 mg por día en una pastilla conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día;

un segundo juego de compartimentos cada uno con una segunda cantidad de dosificación de pirfenidona que es 1602 mg por día en dos pastillas conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día; y al menos un juego adicional de compartimentos cada uno con una tercera cantidad de dosificación de pirfenidona que es 2403 mg en tres pastillas conteniendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día,

en el que el primer juego de compartimentos son para administrar la primera cantidad de dosificación de pirfenidona durante los Días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, y en el que el segundo juego de compartimentos son para administrar una segunda cantidad de dosificación de pirfenidona durante los Días 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14, y en el que el juego adicional de compartimentos son para administrar una tercera cantidad de dosis de pirfenidona comenzando en el Día 15.

[0013] Así, la presente invención revela un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación de pirfenidona y compartimentos que separan las cantidades de dosificación de acuerdo a una dosis diaria de pirfenidona. Ventajosamente, los compartimentos pueden ser colocados en columnas y en filas, aunque otras disposiciones son también contempladas.

[0014] El envase iniciador puede comprender filas designando números de Días y columnas separadas para el número de veces que una dosis de pirfenidona es tomada cada día. El envase iniciador puede comprender filas separadas para los Días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, y 14 con tres columnas separadas para tres cantidades de dosificación a tomar cada día. Cada uno de los tres compartimentos para los Días 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 puede contener por separado una pastilla de 267 mg de pirfenidona y cada uno de los tres compartimentos para los Días 8, 9, 10, 11, 12, 13, y 14 pueden contener dos pastillas de 267 mg de pirfenidona. Cada semana de tratamiento puede designarse en un panel separado. Cada panel contenido dentro del envase iniciador puede ser aproximadamente de la misma medida. El envase iniciador puede tener compartimentos distribuidos de tal modo que un usuario del envase iniciador puede administrar la pirfenidona de acuerdo con la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- [0015] La Fig. 1 muestra una estructura de una parte de un envase iniciador para la primera semana de tratamiento.
- [0016] La Fig. 2 muestra una estructura de una parte de un envase iniciador para la segunda semana de tratamiento.
- 5 [0017] La Fig. 3 muestra una estructura de una parte de un envase iniciador para la tercera semana de tratamiento.
- [0018] La Fig. 4 muestra un envase iniciador con múltiples paneles que están plegados.
- [0019] La Fig. 5 muestra un envase iniciador con múltiples paneles en una posición sin plegar.
- [0020] La Fig. 6 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador para la primera semana de tratamiento.
- [0021] La Fig. 7 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador para la segunda semana de tratamiento.
- 10 [0022] La Fig. 8 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador para la tercera semana de tratamiento.
- [0023] La Fig. 9 muestra un envase iniciador con un material de cubierta que tiene tres contenedores diferentes de tal modo que un usuario pueda fácilmente deslizar un contenedor fuera del material de cubierta.
- [0024] La Fig. 10 muestra un envase iniciador en donde un contenedor está sacado parcialmente fuera del material de cubierta.
- 15 [0025] La Fig. 11 muestra un contenedor que consta de un panel con una pluralidad de compartimentos para contener una cantidad de dosificación de pirfenidona.
- [0026] La Fig. 12 muestra un contenedor en donde el panel ha sido sacado fuera del contenedor.
- [0027] La Fig. 13 muestra un envase iniciador con material de cubierta teniendo al menos un panel circular conteniendo pirfenidona.
- 20 [0028] La Fig. 14 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador circular para la primera semana de tratamiento.
- [0029] La Fig. 15 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador circular para la segunda semana de tratamiento.
- 25 [0030] La Fig. 16 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador circular para la tercera semana de tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 30 [0031] La invención presente revela el uso de pirfenidona en un régimen de dosificación creciente que mitiga sucesos adversos asociados con el uso de pirfenidona y, se cree, se adapta mejor al desarrollo de tolerancia a efectos potencialmente adversos del medicamento con incrementos en la dosificación. El régimen de dosis crecientes de la invención es como se especifica en las reivindicaciones.
- [0032] La dosis tercera y diaria puede ser para la administración en el día 15 hasta un número ilimitado de días. Preferiblemente, el período final de tiempo será sin embargo tan largo como deba ser la duración del tratamiento con pirfenidona.
- 35 [0033] Así, la presente invención proporciona pirfenidona para usarse en tratar IPF comprendiendo proporcionar una dosificación inicial diaria de pirfenidona al paciente en una cantidad de 801 mg/día en el curso del Día 1 al Día 7; proporcionar una segunda dosificación diaria de pirfenidona al paciente en una cantidad de 1602 mg/día en el curso del Día 8 al Día 14; y proporcionar una dosificación final de pirfenidona al paciente en una cantidad de 2403 mg/día al comienzo del Día 15 y continuar con la dosificación de 2403 mg/día cada día después del Día 15.
- 40 [0034] Al paciente se le proporciona una cápsula (una dosificación sub-diaria) comprendiendo 257 mg de pirfenidona tres veces al día en el curso del Día 1 al Día 7, para proporcionar una dosificación diaria de 801 mg de pirfenidona; luego se proporciona al paciente dos cápsulas (una dosificación subdiaria) comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día en el curso del Día 8 al Día 14, para proporcionar una dosificación diaria de 1602 mg de pirfenidona; y luego se proporciona al paciente tres cápsulas (una subdosificación diaria) comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día en el Día 15 y cada día a partir de entonces, para proporcionar una dosificación diaria de 2403 mg de pirfenidona donde la terapia continúa después del Día 15.
- 45 [0035] La pirfenidona se toma con alimentos. Por ello, el paciente es instruido para administrar la dosis de pirfenidona con alimentos.

- 5 [0036] La invención además proporciona un envase de inicio comprendiendo pirfenidona. Los envases de inicio son un método relativamente fácil para singularizar, transportar, almacenar y finalmente dispensar medicamentos orales sólidos. Tales envases incluyen, por ejemplo, una pieza transparente plana de plástico provista de "blisters (ampollas)" o proyecciones convexas configuradas en filas y columnas. Cada una de las ampollas o proyecciones convexas tiene la medida para recibir una cantidad de dosificación singularizada del particular medicamento oral sólido a dispensar.
- 10 [0037] Tipicamente, al menos una capa de soporte está unida a un lado receptor sólido del envase blister. Esta capa es una barrera de baja fuerza de retención. Esta capa de baja fuerza de retención se estira a lo largo de las partes traseras de las ampollas y retiene las cantidades de dosificación oral singularizadas individualmente selladas en cada una de las ampollas.
- 15 [0038] El suministro de medicamentos de tales envases blister es fácil de entender. El consumidor presiona hacia abajo sobre una ampolla desde el lado convexo de la ampolla. Tal presión carga directamente contra la cantidad de dosificación oral contenida en la ampolla. El medicamento sólido oral singularizado es entonces forzado a través de la barrera de baja fuerza de retención. Esta barrera de baja fuerza de retención al menos parcialmente se rasga y se desprende. Durante este rasgado y desprendimiento parcial, la cantidad de dosificación oral singularizada es parcialmente -pero normalmente no del todo- expulsada de su blister individual. Preferiblemente, es durante su expulsión parcial que el medicamento oral sólido es cogido por el usuario y consumido como indicado. El resultado es un suministro seguro, estéril del medicamento en cantidades deseadas de dosis individuales del envase blister.
- 20 [0039] El envase iniciador de la presente invención puede comprender diversas cantidades de dosificación de pirfenidona designadas en los blisters u otros compartimentos individuales de tal modo que el paciente tomará la cantidad apropiada de dosis del medicamento cada día. El envase iniciador puede comprender muchas formas diferentes. Una realización del envase iniciador se muestra en las Figuras 1-3. La Figura 1 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la primera semana de terapia con pirfenidona. El envase iniciador (10) durante la primera semana del tratamiento puede comprender un panel (12) con una pluralidad de compartimentos (16) para contener una cantidad de dosis (18) de pirfenidona. Los compartimentos (16) pueden ser colocados en modo de columna y fila como se ilustra, aunque otras distribuciones son también contempladas, incluyendo tener todos los compartimentos distribuidos en una línea, o tenerlos distribuidos en un modo circular. En una realización donde el envase iniciador comprende columnas y filas, cada dosis diaria puede estar representada en una fila singular o una columna singular.
- 25 [0040] La Figura 2 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la segunda semana de terapia con pirfenidona. El envase iniciador (20) para la segunda semana del tratamiento puede comprender un panel (22) con una pluralidad de compartimentos (26) para contener una cantidad de dosificación (28) de pirfenidona. Los compartimentos (26) para la segunda semana de tratamiento pueden ser creados para contener una mayor cantidad de pirfenidona que los compartimentos (16) para la primera semana de tratamiento. La cantidad de dosis (28) de pirfenidona para la segunda semana puede ser mayor que la cantidad de dosis (18) de la primera semana.
- 30 [0041] La Figura 3 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la tercera semana de terapia con pirfenidona. El envase iniciador (30) para la tercera semana de tratamiento puede comprender un panel (32) con una pluralidad de compartimentos (36) para contener una cantidad de dosificación (38) de pirfenidona. Los compartimentos (36) para la tercera semana de tratamiento pueden ser creados para contener una mayor cantidad de pirfenidona que los compartimentos (26) para la segunda semana de tratamiento. La cantidad de dosificación (38) de pirfenidona para la tercera semana puede ser mayor que la cantidad de dosificación (28) de la segunda semana.
- 35 [0042] Aunque las Figuras 1-3 muestran un envase iniciador en donde un panel representa una semana de dosis, se contempla que un panel puede ser construido para comprender más o menos compartimentos. Por ejemplo, un panel puede ser construido para contener cantidades de dosificación para tres días de tratamiento. En otra realización, un panel puede ser construido para contener cantidades de dosificación para seis días de tratamiento. En otra realización, un panel puede ser construido para contener cantidades de dosificación para diez días de tratamiento. Cualquier número de días y dosis en un solo panel es contemplado por los inventores. Preferiblemente, el envase iniciador puede ser diseñado de tal modo que el usuario se administre pirfenidona de acuerdo al esquema de escalada de dosis de la presente invención.
- 40 [0043] En una realización, el envase iniciador comprende paneles que dan cantidades de dosificación de pirfenidona para la primera semana de tratamiento y la segunda semana de tratamiento. En otra realización, el envase iniciador además comprende un panel que da cantidades de dosificación de pirfenidona para la tercera semana de tratamiento. En otra realización, el envase iniciador comprende un panel o una inserción que da instrucciones a un paciente para administrarse la cantidad apropiada de dosis de pirfenidona.
- 45 [0044] En una realización, el envase iniciador puede comprender únicamente cantidades de dosificación para la primera semana de tratamiento y la segunda semana de tratamiento. Preferiblemente, tal envase iniciador puede comprender instrucciones para el paciente para administrarse la pirfenidona de un frasco para la terapia después de

que la escalada de la dosis ha finalizado. Se contempla que el usuario del envase iniciador continuará la terapia con pastillas de pirfenidona de un frasco después de que la escalada de dosis se haya completado.

[0045] El tamaño del envase iniciador y los paneles que comprenden el envase iniciador puede ser típico de envases de inicio similares ya conocidos. En una realización preferida, cada panel dentro de un envase iniciador es de dimensiones de tamaño aproximadamente parecidas a los otros paneles del envase iniciador.

[0046] En algunas realizaciones, el envase iniciador comprende una estructura unitaria, en donde la estructura unitaria comprende más de un panel y cada panel puede comprender cantidades de dosificación para una semana de tratamiento. En algunas realizaciones, el envase iniciador comprende un panel que tiene instrucciones impresas sobre él. La Figura 4 muestra un envase iniciador (40) con múltiples paneles (42, 44, 46) que están plegados. El envase iniciador tiene al menos una región (48) capaz de doblarse de tal modo que los paneles separados (42, 44, 46) puedan ser apilados uno sobre otro mientras el envase iniciador (40) mantiene su estructura unitaria. En algunas realizaciones, el envase iniciador puede comprender paneles (42, 44) con compartimentos para contener dosificaciones de pirfenidona. Las dosificaciones pueden ser empujadas a través de la barrera de baja fuerza de retención en puntos (45) opuestos a la localización de las ampollas.

[0047] La Figura 5 muestra un envase iniciador completamente desplegado (50) comprendiendo cuatro paneles (52, 54, 56, 58). El panel de la Semana 1 (54) puede tener compartimentos (54a) que comprenden una cantidad de dosificación (54b) de pirfenidona relacionada con la primera semana de tratamiento. El panel de la Semana 2 (56) puede tener compartimentos (56a) que comprenden una cantidad de dosificación (56b) de pirfenidona relacionada con la segunda semana de tratamiento. Opcionalmente, puede incluirse un panel para las cantidades de dosificación de la Semana 3. El panel de la Semana 3 (58) puede tener compartimentos (58a) que comprendan una cantidad de dosificación (58b) de pirfenidona relacionada con la tercera semana de uso. El otro panel (52) puede ser dejado vacío o provisto con instrucciones o cualquier otro tipo de indicaciones. En algunas realizaciones, el envase iniciador (50) puede comprender un cierre adhesivo o una pegatina que sujeta el envase iniciador en forma plegada hasta que el cierre adhesivo o pegatina es roto por el usuario. El envase iniciador puede comprender regiones (55) capaces de plegarse de tal modo que los paneles separados (52, 54, 56, 58) puedan ser apilados uno sobre otro mientras el envase iniciador (50) mantiene su estructura unitaria.

[0048] En una realización, un panel (54) puede comprender compartimentos (54a) dando la cantidad de dosificación (54b) para los Días 1-7 del esquema de escalada de dosis y el segundo panel (56) puede comprender compartimentos (56a) dando la cantidad de dosificación (56b) para los Días 8-14 del esquema de escalada de dosis. En otra realización, un tercer panel opcional (58) puede ser además provisto para comprender compartimentos (58a) dando la cantidad de dosificación (58b) para los Días 15-21 del esquema de escalada de dosis .

[0049] La Figure 6 muestra una porción de otro envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la primera semana de terapia usando pirfenidona. El envase iniciador (60) para la primera semana de tratamiento puede comprender un panel (62) con una pluralidad de compartimentos (66) para contener una cantidad de dosificación (68) de pirfenidona. Los compartimentos (66) pueden ser colocados en modo de columna y fila como se ilustra, aunque otras disposiciones son también contempladas, incluyendo tener todos los compartimentos colocados en una línea, o tenerlos colocados de forma circular. Adicionalmente, pueden proporcionarse instrucciones en el envase iniciador (60) indicando el día y momento apropiado en el que la cantidad de dosificación debe ser administrada (68).

[0050] La Figura 7 muestra una porción de otro envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la segunda semana de terapia con pirfenidona. El envase iniciador (70) para la segunda semana del tratamiento puede comprender un panel (72) con una pluralidad de compartimentos (76) para contener una cantidad de dosificación (78) de pirfenidona. Los compartimentos (76) para la segunda semana del tratamiento pueden ser modelados para contener una cantidad mayor de pirfenidona que los compartimentos (66) para la primera semana de tratamiento. La cantidad de dosificación (78) de pirfenidona para la segunda semana puede ser mayor que la cantidad de dosificación (68) de la primera semana. Adicionalmente, las instrucciones pueden proporcionarse sobre el envase iniciador (70) indicando el día y momento apropiados en el que debiera ser administrada la cantidad de dosificación (78).

[0051] La Figura 8 muestra una porción de otro envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la tercera semana de terapia usando pirfenidona. El envase iniciador (80) para la tercera semana de tratamiento puede comprender un panel (82) con una pluralidad de compartimentos (86) para contener una cantidad de dosificación (88) de pirfenidona. Los compartimentos (86) para la tercera semana de tratamiento pueden ser creados para contener una cantidad mayor de pirfenidona que los compartimentos (76) para la segunda semana de tratamiento. La cantidad de dosificación (88) de pirfenidona para la tercera semana puede ser mayor que la cantidad de dosificación (78) de la segunda semana. Adicionalmente, puede proporcionarse instrucciones sobre el envase iniciador (80) indicando el día y momento apropiados en el que la cantidad de dosificación debiera ser administrada (88)

[0052] En algunas realizaciones, el envase iniciador puede comprender un material de envase que mantenga paneles separados, en donde al menos un panel comprende una pluralidad de compartimentos para contener una

cantidad de dosis de pifrenidona. En algunas realizaciones, el panel puede ser localizado dentro de un contenedor con superficies externas planas de tal modo que el contenedor puede ser fácilmente deslizado para dentro y para afuera del material de envase. La Figura 9 muestra un envase iniciador (90) con un material de envase (98) que tiene tres contenedores diferentes (92, 94, 96) de tal modo que un usuario puede fácilmente deslizarlo hacia dentro y hacia fuera del material de envase (98). En una realización, cada contenedor puede comprender un panel que comprende una pluralidad de compartimentos que contienen una cantidad de dosificación de pifrenidona. En algunas realizaciones, los paneles pueden comprender además instrucciones o indicaciones de modo que el usuario puede administrarse pifrenidona de acuerdo al esquema de escalada de dosis. En algunas realizaciones, puede proveerse separadamente un panel para proporcionar instrucciones o indicaciones sobre cómo usar el medicamento. En algunas realizaciones, las instrucciones o indicaciones pueden ser proporcionadas en uno o más de los contenedores (92, 94, 96).

[0053] La Figura 10 muestra un envase iniciador (100) comprendiendo un material de envase (108) y al menos un contenedor (102). El contenedor (102) se saca parcialmente del material de envase (108) y puede comprender un panel con una pluralidad de compartimentos para contener una cantidad de dosificación de pifrenidona. Por ejemplo, el contenedor (102) puede comprender cualquiera de los paneles mostrados en las Figuras 1-3 y las Figuras 6-8. Preferiblemente, cada panel será aproximadamente del mismo tamaño para una fácil y compacta inserción dentro del material de envase (108).

[0054] La Figura 11 muestra un contenedor (110) comprendiendo un panel (112) con una pluralidad de compartimentos (116) para contener una cantidad de dosificación (118) de pifrenidona. El panel (112) está parcialmente extraído del contenedor (110) y puede ser deslizado dentro y fuera para su fácil uso. La Figura 12 muestra un contenedor (120) en el que el panel (122) que tiene una pluralidad de compartimentos (126) para contener una cantidad de dosificación (128) de pifrenidona ha sido extraído completamente del contenedor (120). Las instrucciones pueden proporcionarse en un hoja separada (124) dentro del contenedor (120) además del panel (122). Alternativamente, las instrucciones u otras indicaciones pueden estar impresas directamente en el contenedor (120) o el panel (122).

[0055] Una realización de la presente invención es un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación de pifrenidona y compartimentos que separan las cantidades de dosificación de acuerdo a una dosificación diaria de pifrenidona. En una realización, el envase iniciador comprende una fila designando números de Días y columnas separadas para el número de veces que una dosis de pifrenidona es tomada cada día. En una realización, el envase iniciador puede comprender filas separadas para los Días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 con tres columnas separadas para tres cantidades de dosificación a tomar cada día. En una realización, cada uno de los tres compartimentos para los Días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 contiene por separado una pastilla de 267 mg de pifrenidona y cada uno de los tres compartimentos para los Días 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 contiene por separado dos pastillas de 267 mg de pifrenidona. En otra realización, cada semana de tratamiento puede ser designada en un panel separado. En otra realización, cada panel contenido dentro del envase iniciador puede ser aproximadamente del mismo tamaño. En otra realización, el envase iniciador tiene compartimentos colocados de tal modo que un usuario del envase iniciador administrará la pifrenidona según el método de escalada de dosis enseñado por la presente invención.

[0056] En una realización, el envase iniciador además comprende filas adicionales para los Días 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21. En otra realización, cada uno de los tres compartimentos correspondiendo a los Días 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21 contienen por separado tres pastillas de 267 mg de pifrenidona. La adición de las filas para los Días 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21 es para el fin de entrenar al paciente en cuanto a la correcta cantidad de dosificación que se necesitará después de que el envase iniciador se termine y el paciente comience a tomar pastillas de otro origen, tal como un frasco de pastillas. Al proporcionar el envase iniciador con una tercera semana a la dosis total de pifrenidona, el paciente estará mejor acostumbrado a tomar la dosis de 2,403 mg/día desde el Día 15 y cada Día a partir de entonces como se requiera por el método de la terapia para pifrenidona de la presente invención.

[0057] En otra realización, el envase iniciador comprende una forma circular. La Figura 13 muestra un contenedor (130) que comprende una base (138) que tiene al menos un panel (132) con una pluralidad de compartimentos (136) para contener una cantidad de dosificación de pifrenidona. El panel (132) es de forma circular con compartimentos (136) que se extienden en un modelo radial desde el centro y en donde cada radio designa su propio Día para el tratamiento con pifrenidona. Las dosificaciones para AM, mediodía, y PM pueden estar separadas de un modo mostrado en la Figura 13. El contenedor (130) también comprende una tapa (139) de modo que al menos un panel (132) conteniendo pifrenidona puede ser almacenado dentro del contenedor (130) y cerrado.

[0058] La Figura 14 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la primera semana de terapia usando pifrenidona. El envase iniciador (140) para la primera semana de tratamiento puede comprender un panel circular (142) con una pluralidad de compartimentos (146) para contener una cantidad de dosificación (148) de pifrenidona. Los compartimentos (146) pueden ser colocados de modo que se extiendan radialmente desde el centro del panel (142). El panel (142) puede comprender indicaciones informando al paciente qué dosis administrarse en el momento apropiado.

[0059] La Figura 15 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la

5 segunda semana de terapia usando pirfenidona. El envase iniciador (150) para la segunda semana de tratamiento puede comprender un panel (152) con una pluralidad de compartimentos (156) para contener una cantidad de dosificación (158) de pirfenidona. Los compartimentos (156) pueden ser colocados de tal modo que se extiendan radialmente desde el centro o de modo que encajen dentro de un panel. El panel (152) puede comprender indicaciones informando al paciente qué dosis administrarse en el momento apropiado.

10 **[0060]** La Figura 16 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la tercera semana de terapia usando pirfenidona. El panel para la tercera semana de terapia es proporcionado de manera opcional. El envase iniciador (160) para la tercera semana de tratamiento puede comprender un panel (162) con una pluralidad de compartimentos (166) para contener una cantidad de dosificación (168) de pirfenidona. Los compartimentos (146) pueden ser colocados de tal modo que se extiendan radialmente desde el centro del panel (162). El panel (162) puede comprender indicaciones informando al paciente qué dosis administrarse en el momento apropiado.

15 **[0061]** En otra realización, el envase iniciador tiene compartimentos colocados de tal modo que un usuario del envase iniciador se administrará la pirfenidona de acuerdo con el método de escalada de dosis enseñado por la presente invención. Por supuesto, como una alternativa a los envases blister, las dosis pueden estar contenidas en cualquier otro tipo de compartimento, tal como bolsas de plástico u otros contenedores cerrados juntos en forma de libro; contenedores plásticos con tapas de apertura rápida colocados en una fila u otro modelo geométrico, o cualquiera de una amplia variedad de otros envases conteniendo dosificación .

REIVINDICACIONES

1. Pirfenidona, en un régimen de escalada de dosis inicial, para uso en tratar fibrosis pulmonar idiopática (IPF), en donde la pirfenidona es para:

5 administrar a un paciente una primera dosificación diaria oral de 801 mg en una cápsula comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante los días uno a siete de un régimen de escalada de dosis ;

administrar al paciente una segunda dosificación oral diaria de 1602 mg en dos cápsulas comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante los días ocho a catorce del régimen de escalada de dosis ; y

10 administrar al paciente una tercera dosificación oral diaria de 2403 mg en tres cápsulas comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante al menos el día quince del régimen de escalada de dosis ; y

donde dichas dosificaciones son para tomarse con alimentos.

2. Uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar fibrosis pulmonar idiopática (IPF), en donde el medicamento es para:

15 administrar a un paciente una primera dosificación oral diaria mg en una cápsula comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante los días uno a siete de un régimen de escalada de dosis ;

administrar al paciente una segunda dosificación diaria oral de 1602 mg en dos cápsulas comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante los días ocho a catorce del régimen de escalada de dosis ; y

20 administrar al paciente una tercera dosificación oral diaria de 2403 mg en tres cápsulas comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día durante al menos el día quince del régimen de escalada de dosis ; y

en donde dichas dosificaciones son para tomarse con alimentos.

3. Un envase iniciador comprendiendo:

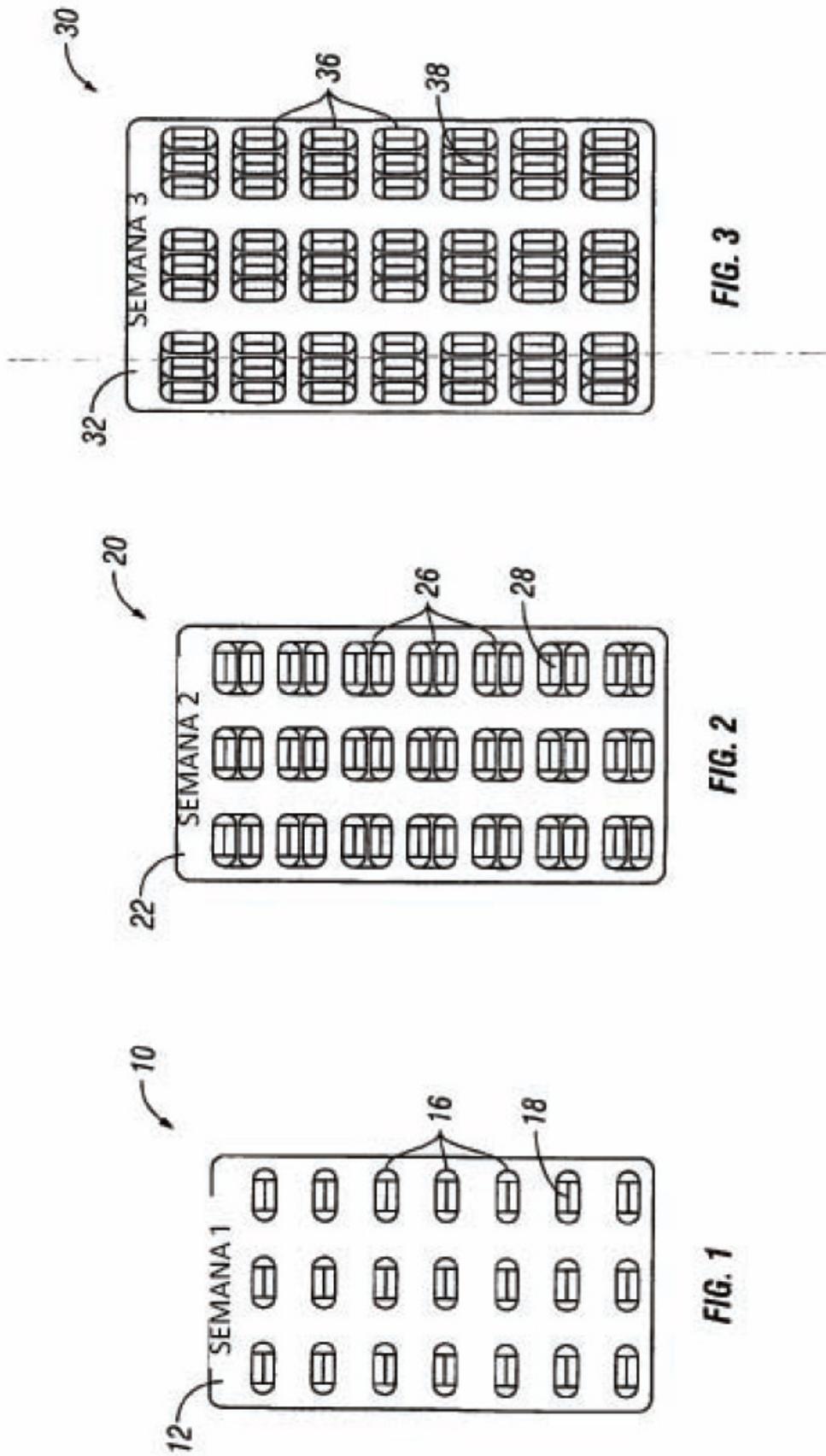
un primer juego de compartimentos teniendo cada uno una primera cantidad de dosificación de pirfenidona que es 801 mg por día en una pastilla comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día; y

25 un segundo juego de compartimentos teniendo cada uno una segunda cantidad de dosificación de pirfenidona que es 1602 mg por día en dos pastillas comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día; y

al menos un juego adicional de compartimentos teniendo cada uno una tercera cantidad de dosificación de pirfenidona que es 2403 mg en tres pastillas comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día,

30 en donde el primer juego de compartimentos es para administrar la primera cantidad de dosificación de pirfenidona durante los Días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, y en donde el segundo juego de compartimentos es para administrar una segunda cantidad de dosificación de pirfenidona durante los Días 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14, y donde el juego adicional de compartimentos es para administrar una tercera cantidad de dosificación de pirfenidona comenzando el Día 15.

35 **4.** La pirfenidona o uso de acuerdo a la Reivindicación 1 o 2, en donde el régimen de escalada de dosis inicial reduce la incidencia de un suceso adverso asociado con la administración de pirfenidona.



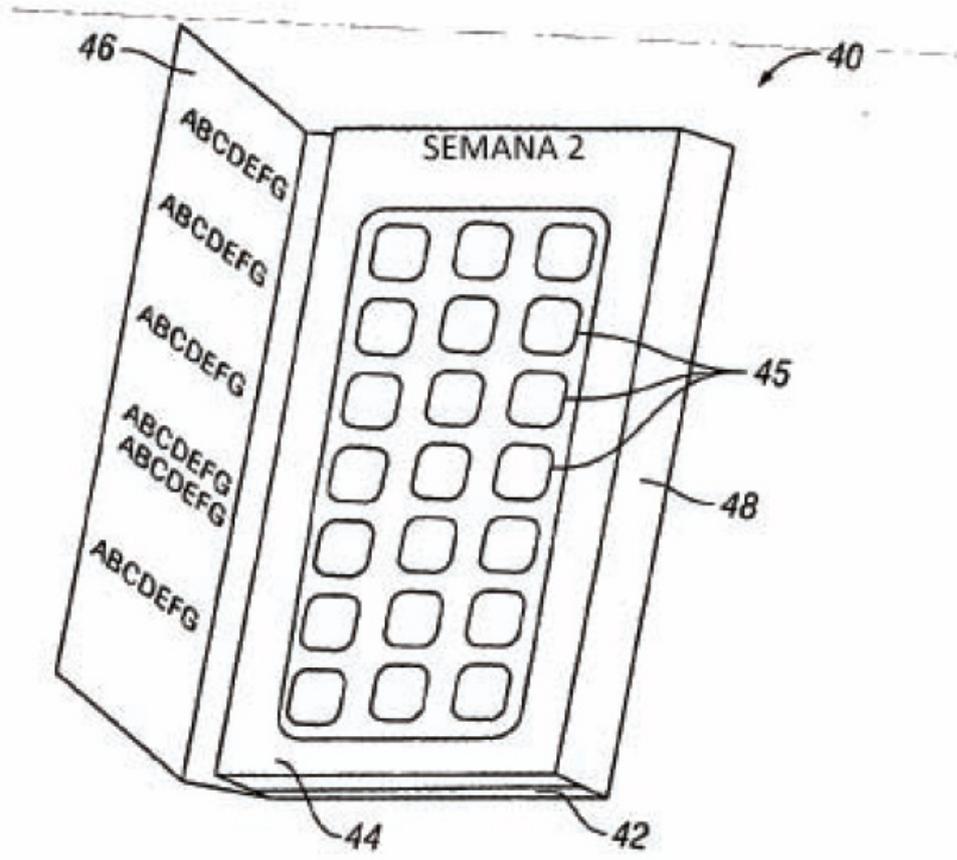
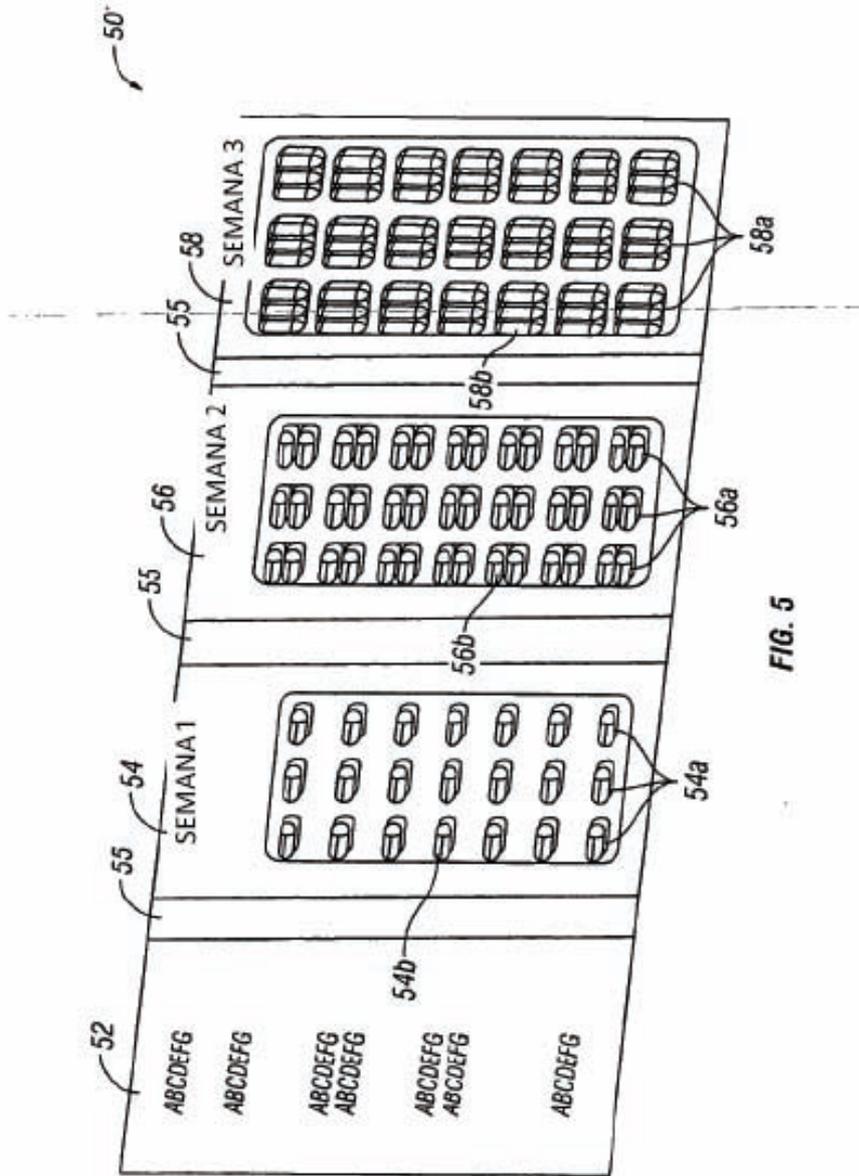


FIG. 4



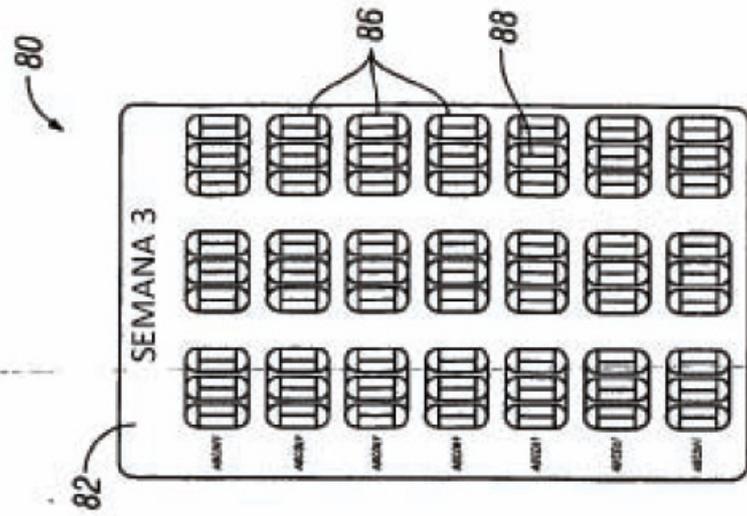


FIG. 8

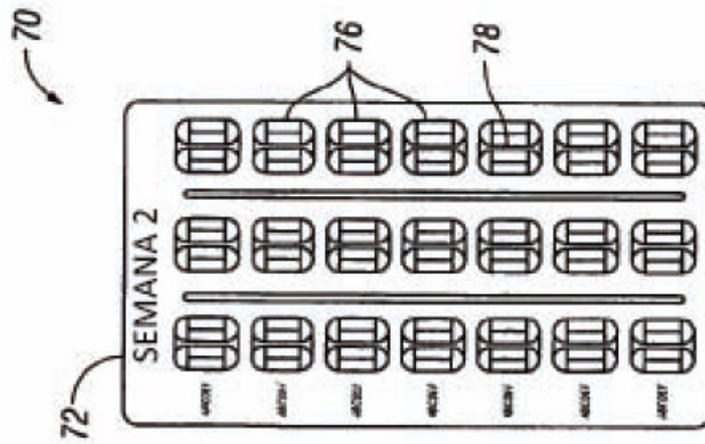


FIG. 7

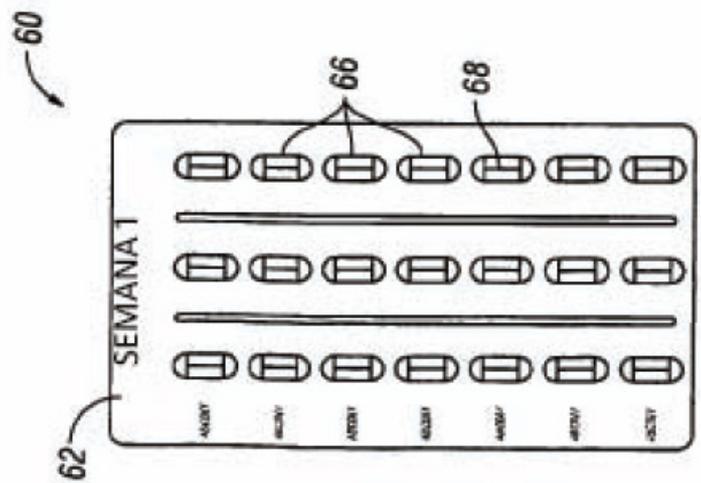


FIG. 6

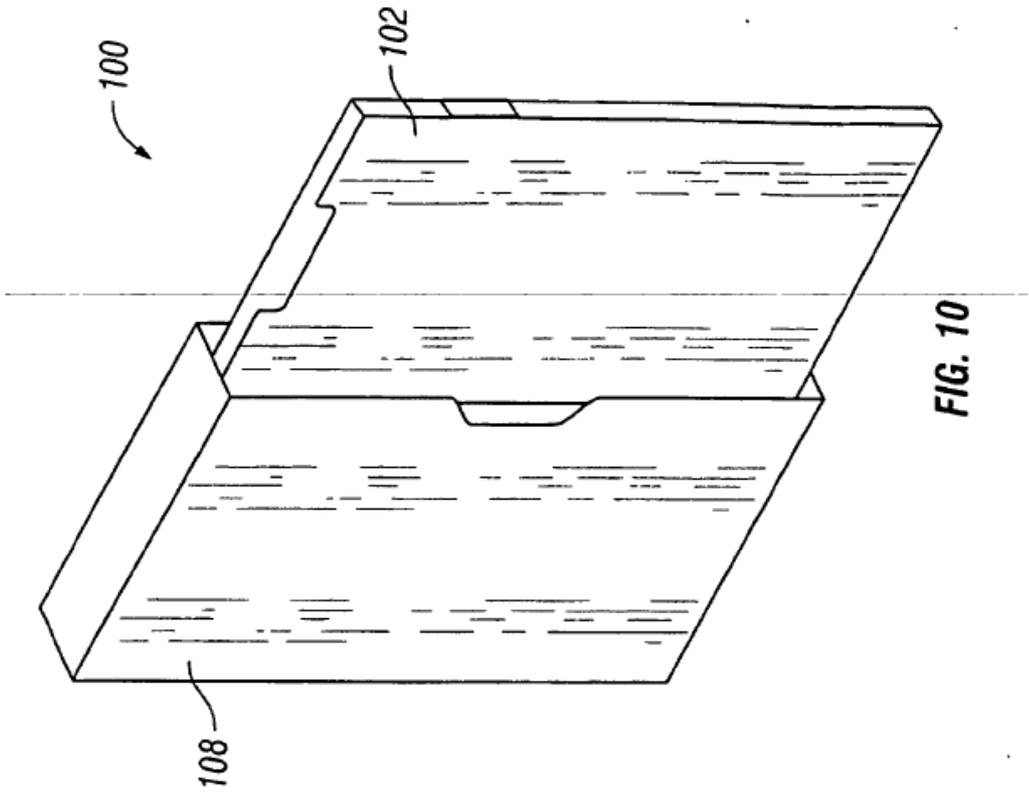


FIG. 10

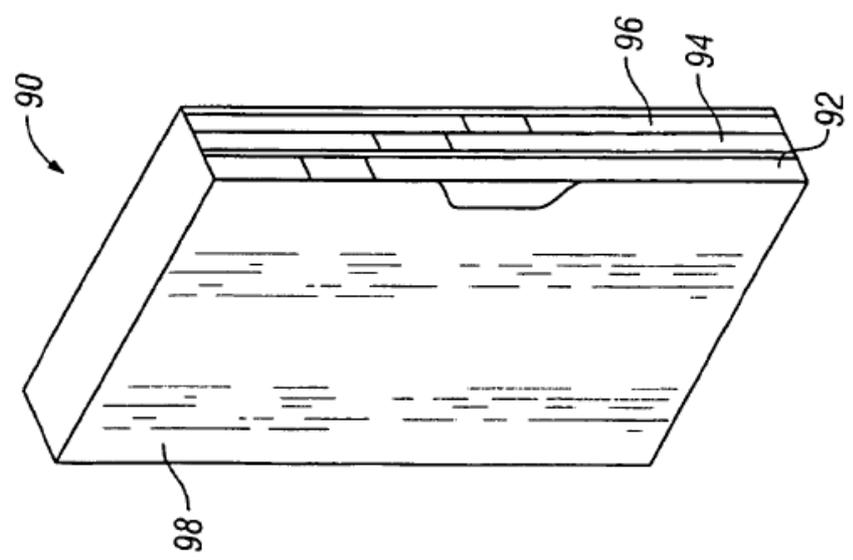


FIG. 9

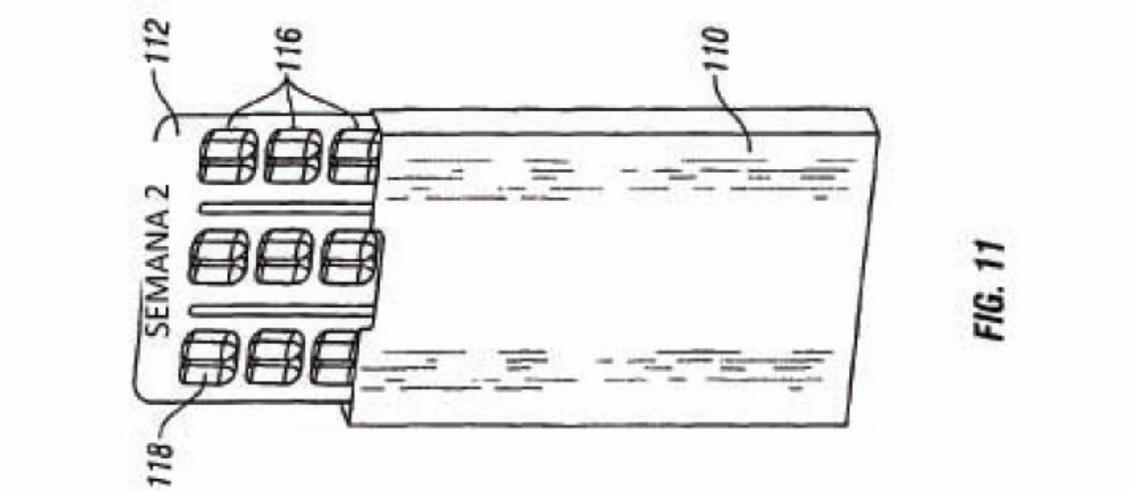
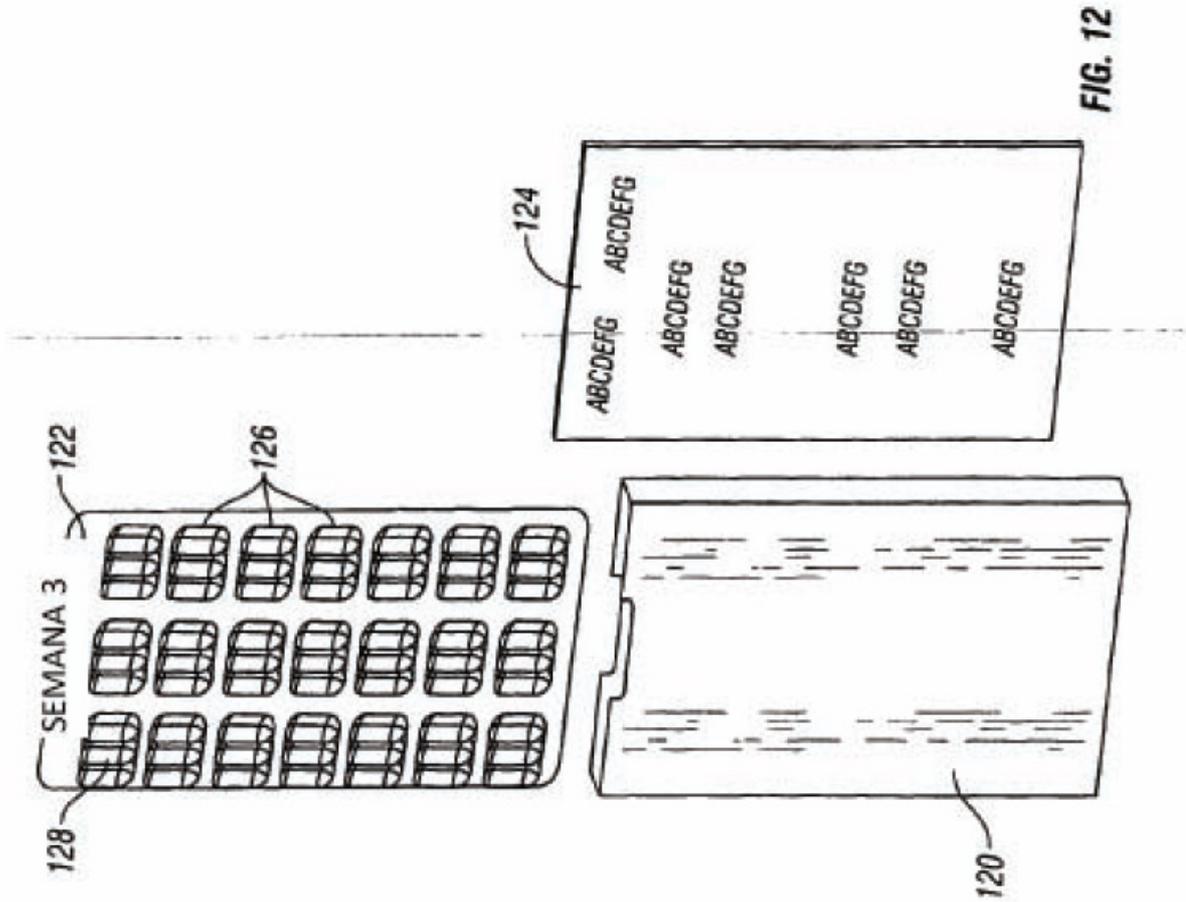
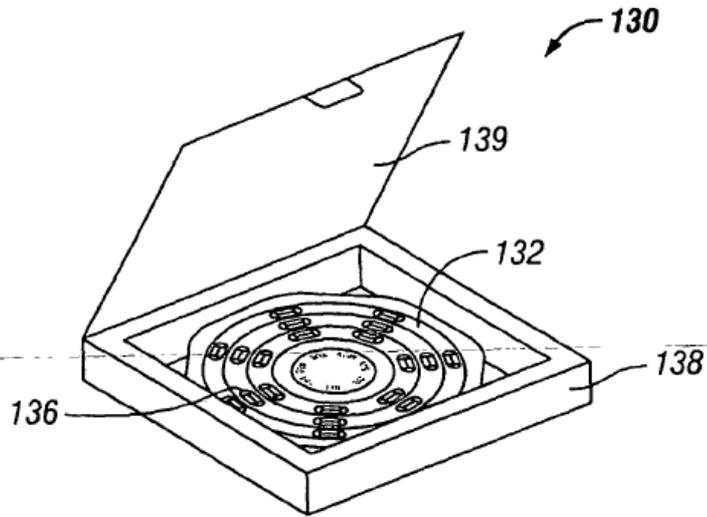


FIG. 13



140

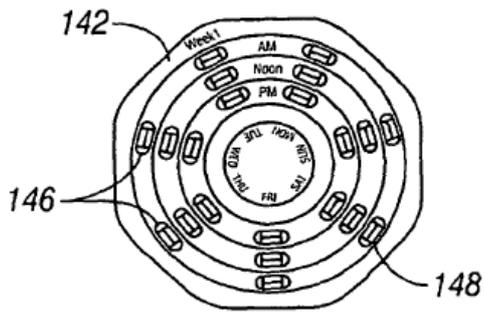


FIG. 14

150

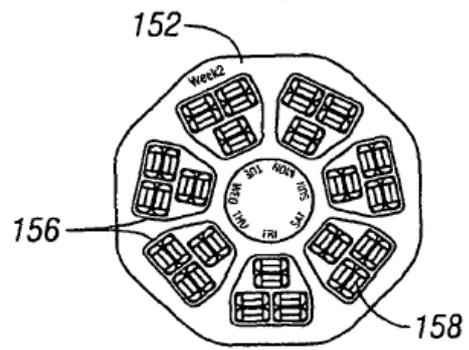


FIG. 15

160

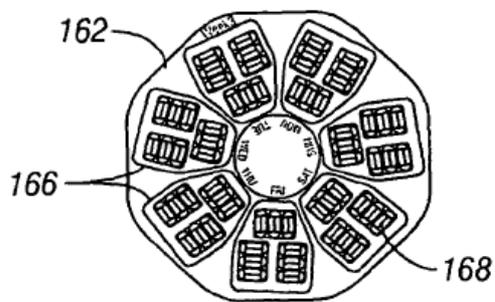


FIG. 16