

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 144**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2006 E 06815221 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 1940364**

54 Título: **Formulación de cápsulas de pirfenidona y excipientes farmacéuticamente aceptables**

30 Prioridad:

22.09.2005 US 720257 P

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

18.09.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RADHAKRISHNAN, RAMACHANDRAN;
VLADYKA, RONALD y
SULTZBAUGH, KENNETH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 496 144 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

Formulación de cápsulas de pirfenidona y excipientes farmacéuticamente aceptables

5 **Antecedentes de la divulgación****Campo de la divulgación**

10 La presente divulgación se refiere, en general, a la pirfenidona, una molécula de fármaco pequeña cuyo nombre químico es 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona. Concretamente, la presente divulgación se refiere a una formulación de cápsulas de pirfenidona que incluye excipientes farmacéuticamente aceptables y povidona. Además, se proporcionan formulaciones para su uso en el tratamiento de afecciones fibróticas y otros trastornos mediados por las citoquinas.

15 **Descripción de la técnica relacionada**

La pirfenidona es una molécula sintética no peptídica con un peso molecular de 185,23 Daltons. Sus elementos químicos se expresan como C₁₂H₁₁NO, y su estructura es conocida. Se ha elaborado la síntesis de la pirfenidona. La pirfenidona se fabrica y se evalúa clínicamente como un fármaco antifibrótico de amplio espectro. La pirfenidona tiene propiedades antifibróticas a través de: la reducción de la expresión del TNF- α , la reducción de la expresión de PDGF y la reducción de la expresión del colágeno. Actualmente, se han presentado diversas solicitudes de nuevo fármaco en investigación (IND) para la pirfenidona en la administración de alimentos y fármacos de EE.UU. Hay investigaciones en fase II en seres humanos en curso o recientemente finalizadas para la fibrosis pulmonar, la glomerulosclerosis renal y la cirrosis hepática. Ha habido otros estudios en fase II que usaron la pirfenidona para tratar la hipertrofia benigna de próstata, la cicatrización hipertrófica (queloides) y la artritis reumatoide.

El documento EP 1 356 816 describe una preparación medicinal que contiene 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona como principio activo.

30 El documento EP 0 383 591 describe el uso de 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona en la prevención y el tratamiento de lesiones fibróticas.

El documento WO 94/26249 describe composiciones y métodos para la reparación y la prevención de las lesiones fibróticas, incluyendo dichos fármacos como principio/s activo/s una o más 2-(1*H*)-piridonas *N*-sustituidas y/o 3-(1*H*)-piridonas *N*-sustituidas.

Un importante uso de la pirfenidona que se conoce es el de proporcionar beneficios terapéuticos a pacientes aquejados de afecciones fibróticas tales como el síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) asociado a la fibrosis pulmonar y la fibrosis pulmonar idiopática (IPF). La pirfenidona ha demostrado tener capacidad farmacológica para evitar o eliminar el tejido cicatricial excesivo hallado en la fibrosis asociada con tejidos lesionados incluyendo el de los pulmones, la piel, las articulaciones, los riñones, las glándulas prostáticas y el hígado. La investigación básica y clínica publicada y no publicada sugiere que la pirfenidona puede ralentizar o inhibir de forma segura la ampliación progresiva de las lesiones fibróticas, eliminar las lesiones fibróticas ya existentes y evitar la formación de nuevas lesiones fibróticas posteriores a las lesiones tisulares.

Se entiende que un mecanismo mediante el cual la pirfenidona ejerce sus efectos terapéuticos es la modulación de las acciones de las citoquinas. La pirfenidona es un potente inhibidor de las citoquinas fibrogénicas y del TNF- α . Está bien documentado que la pirfenidona inhibe la biosíntesis o la liberación excesiva de diversas citoquinas fibrogénicas tales como TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF. Zhang S. *et al.*, *Australian and New England Journal of Ophthalmology* 26:S74-S76 (1998). Los informes experimentales también demuestran que la pirfenidona bloquea la síntesis y la liberación de cantidades excesivas de TNF- α procedentes de los macrófagos y otras células. Cain *et al.*, *International Journal Immunopharmacology* 20:685-695 (1998).

55 Como fármaco en investigación, la pirfenidona se proporciona en forma de comprimidos y cápsulas principalmente para la administración oral. Se han probado y adoptado diversas formulaciones en ensayos clínicos, y otras investigaciones y experimentos. La eficacia de una formulación se puede determinar mediante una pluralidad de factores, incluyendo la cantidad de pirfenidona que contiene, los tipos y las cantidades relativas de excipientes farmacológicamente aceptables usados y el perfil del paciente receptor (por ejemplo, las condiciones fisiológicas y genéticas, el pronóstico de la enfermedad y las características demográficas de los pacientes). Los cambios en estos factores provocan cambios en las respuestas farmacocinéticas (PK) del paciente. Por lo tanto, existe la necesidad, en general, de formulaciones farmacéuticas eficaces que generen respuestas farmacocinéticas deseables en pacientes, optimizando así las acciones terapéuticas de la pirfenidona.

Sumario de las diversas realizaciones

Por lo tanto, es un objetivo de la presente divulgación proporcionar formulaciones farmacéuticas de pirfenidona capaces de realizar acciones terapéuticas ventajosas. Es un objetivo relacionado proporcionar formulaciones farmacéuticas de pirfenidona capaces de generar y mantener las respuestas farmacocinéticas deseables en el paciente en necesidad de las mismas. Es otro objetivo de la presente divulgación proporcionar formulaciones para su uso en el tratamiento de afecciones fibróticas y otros trastornos mediados por las citoquinas.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una cápsula que tiene una formulación farmacéutica de 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona (pirfenidona), que incluye del 5 al 30 % de excipientes farmacéuticamente aceptables y del 70 al 95 % de pirfenidona, en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden povidona.

De acuerdo con otra realización, los excipientes incluyen disgregantes, aglutinantes, cargas y lubricantes. Los ejemplos de disgregantes incluyen agar-agar, alginatos, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa, celulosa, arcillas, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, gomas, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida e hidroxipropilcelulosa de polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón sódico y almidón. Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de cargas incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa, derivados de dextrina, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, sorbitol, almidón, sacarosa, azúcar y xilitol. Los ejemplos de lubricantes incluyen agar, estearato de calcio, oleato de etilo, laurato de etilo, glicerina, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, estearato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilo de sodio, sorbitol, ácido esteárico, talco y estearato de cinc.

En una realización, en peso, del 2 al 10 % de la cápsula es disgregante, del 2 al 25 % es aglutinante, del 2 al 25 % es carga y del 0,3 al 0,8 % es lubricante. En una realización adicional, del 1-4 % en peso de la cápsula es povidona. De acuerdo con otra realización, la cápsula incluye 100-400 mg de pirfenidona.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona, en otra realización, una cápsula para su uso en el tratamiento de una afección fibrótica, siendo la cápsula como se define en las reivindicaciones 1 a 10. Los ejemplos de dichas afecciones fibróticas incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, queloide, fibrosis dérmica, reestenosis coronaria y adherencias post-quirúrgicas. Los ejemplos de fibrosis pulmonar incluyen la fibrosis pulmonar idiopática y el síndrome de Hermansky-Pudlak.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona, en otra realización más, una cápsula para su uso en la inhibición de las acciones de las citoquinas en un paciente que sufre un trastorno mediado por dichas citoquinas, siendo la cápsula como se define en las reivindicaciones 1 a 10. Los ejemplos de dichas citoquinas incluyen TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF. Los ejemplos de dicho trastorno incluyen esclerosis múltiple, artritis, asma, rinitis crónica y edema. En otra realización más, la cápsula puede ser para la administración de una o más cápsulas al paciente una o más veces al día, con una ingesta diaria total de pirfenidona superior a 1.200 mg. En diversas realizaciones, la cápsula puede ser para la administración de una o más cápsulas dos veces o tres veces al día.

La cápsula, cuando se administra a un paciente, es capaz de mantener una respuesta farmacocinética medible. La respuesta farmacocinética se caracteriza por un aumento de los valores de $T_{m\acute{a}x}$ o AUC en comparación con una cápsula de pirfenidona que no contiene excipientes farmacéuticamente aceptables. En las reivindicaciones, se describen otras realizaciones adicionales de la cápsula.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los cambios en las concentraciones medias en suero de pirfenidona y su metabolito, el ácido 5-carboxílico, a lo largo del tiempo en sujetos humanos incluidos en uno de los estudios farmacocinéticos previamente publicados: Shionogi Fase II.

La Figura 2 es una tabla que muestra las composiciones cuantitativas de los comprimidos de pirfenidona usados en Shionogi Fase II.

La Figura 3 muestra los cambios en las concentraciones en suero de pirfenidona a lo largo del tiempo en sujetos humanos tras una sola dosis de 400 mg de pirfenidona administrada por vía oral en cápsulas sin excipientes.

La Figura 4 muestra los cambios en las concentraciones en suero de pirfenidona a lo largo del tiempo en sujetos humanos tras una sola dosis de 200-300 mg de pirfenidona administrada por vía oral en cápsulas con excipientes, de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La Figura 5 es una tabla que muestra los valores farmacocinéticos de las cápsulas con excipientes de acuerdo con una realización de la presente divulgación, en comparación con los valores farmacocinéticos de cápsulas sin excipientes de uno de los estudios farmacocinéticos publicados anteriormente.

5 La Figura 6 es una tabla que muestra la formulación de cápsulas que contienen pirfenidona/excipientes usadas en el estudio representado en la Figura 4 y el estudio representado en las Figuras 8a-c.

La Figura 7 es una tabla que enumera los componentes usados para preparar un lote representativo de la formulación de pirfenidona/excipientes de la Figura 6.

10 Las Figuras 8a-c enumeran tablas que muestran la estabilidad de la formulación de pirfenidona/excipientes de la Figura 6 a 25 °C y una humedad relativa del 60 % (Figura 8a), a 35 °C y una humedad relativa del 65 % (Figura 8b) y a 40 °C y una humedad relativa del 75 % (Figura 8c).

15 Las Figuras 9a y 9b representan una formulación representativa adicional de las cápsulas que contienen pirfenidona/excipientes contempladas en el presente documento.

Descripción detallada de las diversas realizaciones

20 Descripción de los términos y las expresiones pertinentes

A lo largo de la presente divulgación, los términos y las expresiones pertinentes se han de entender de manera compatible con sus significados habituales establecidos en la técnica pertinente, es decir, la técnica de la química farmacéutica, medicina, biología, genética, biología molecular, bioquímica, fisiología, genómica, farmacogenómica, bioinformática, biología computacional y quimioinformática. Sin embargo, se proporcionan nuevas aclaraciones y descripciones de ciertos términos y expresiones como se indica a continuación.

25 Las expresiones “compuestos farmacéuticos”, “productos farmacéuticos”, “productos farmacológicos”, “productos químicos farmacológicos”, “compuestos farmacológicos”, “compuestos y productos químicos” se usan indistintamente en la presente divulgación.

“IFA”, como se usa en el presente documento, se refiere a los ingredientes farmacéuticos activos. En diversas realizaciones de la presente divulgación, el IFA de las formulaciones de cápsulas y comprimidos es la pirfenidona.

35 Las expresiones “excipientes farmacéuticamente aceptables” y “excipientes farmacéuticamente compatibles”, y el término “excipientes” se usan indistintamente en la presente divulgación. Se refieren a sustancias no IFA, tales como disgregantes, aglutinantes, cargas y lubricantes, usadas en la formulación de productos farmacéuticos. Por lo general, son seguros para la administración a seres humanos de acuerdo con las normas gubernamentales establecidas, incluyendo las promulgadas por la administración de alimentos y fármacos de EE.UU.

40 “Disgregantes”, como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de entre agar-agar, alginatos, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa, celulosa, arcillas, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, gomas, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida e hidroxipropilcelulosa de polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón de sodio y almidón.

“Aglutinantes”, como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de entre celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

50 “Cargas”, como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de entre carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa, derivados de dextrina, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, sorbitol, almidón, sacarosa, azúcar y xilitol.

55 “Lubricantes”, como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de entre agar, estearato de calcio, oleato de etilo, laurato de etilo, glicerina, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, estearato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilo de sodio, sorbitol, ácido esteárico, talco y estearato de cinc.

60 “Cápsula”, como se usa en el presente documento, se refiere a un recinto generalmente seguro, fácilmente soluble para portar ciertos productos farmacéuticos. En una realización, la cápsula está hecha de gelatina. Se pueden usar otras sustancias de matriz adecuadas, tales como productos químicos poliméricos sintéticos totales que tienen propiedades similares a la gelatina para la fabricación de cápsulas de pirfenidona de acuerdo con realizaciones alternativas de la presente divulgación.

65

“AUC”, como se usa en el presente documento, se refiere al área bajo la curva que representa los cambios en las concentraciones en sangre de pirfenidona a lo largo del tiempo.

5 “C_{máx}”, como se usa en el presente documento, se refiere al valor máximo de concentración en sangre mostrado en la curva que representa los cambios en las concentraciones en sangre de la pirfenidona a lo largo del tiempo.

“T_{máx}”, como se usa en el presente documento, se refiere al tiempo que tarda la concentración en sangre de pirfenidona para alcanzar el valor máximo.

10 “T_{1/2}”, como se usa en la presente divulgación, se refiere al tiempo que tarda la concentración en sangre de pirfenidona en reducirse hasta la mitad del nivel máximo.

En conjunto, AUC, C_{máx}, T_{máx} y T_{1/2} son los parámetros farmacocinéticos principales que caracterizan las respuestas farmacocinéticas de un determinado producto farmacológico, tal como la pirfenidona, en un animal o un ser humano.

15 Estudios farmacocinéticos publicados sobre la pirfenidona

Se han publicado varios estudios farmacocinéticos en seres humanos, incluyendo uno en varones adultos sanos (Schmidt R. M., Ritter A. y Margolin S., 1974 “Bioavailability of Pirfenidone Capsules Following Oral Administration (Human Volunteers)” (60-244-73), 11 de octubre de 1974. Affiliated Medical Research, Inc., Princeton, Nueva Jersey, denominado de aquí en adelante “Schmidt 1974”), y dos en pacientes con fibrosis pulmonar (Nagai S., Hamada K., Shigematsu M., Taniyama M., Yamauchi S. e Izumi T., 2002, “Open Label Compassionate Use One Year-Treatment with Pirfenidone to Patients with Chronic Pulmonary Fibrosis”, *Intern Med* 41: 1118-1123, denominado de aquí en adelante “Nagai 2002”; y Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. *et al*, 2005, “Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, *Am J Respir Crit Care Med.*, denominado de aquí en adelante “Shionogi Fase II”).

Se realizó un estudio farmacocinético adicional sobre una sola dosis de cuatro cápsulas de 100 mg cada una que contenían pirfenidona al 100 %. Se administró la pirfenidona por vía oral a 10 hombres sanos adultos en dosis de 100, 200 y 400 mg. El día 1, se administró una sola dosis de 100 mg a cada sujeto; el día 3, se administró una sola dosis de 200 mg a cada sujeto; y el día 4, se administró una última dosis única de 400 mg a cada sujeto. Se analizó la farmacocinética de esta última dosis única de 400 mg. Se extrajeron muestras de plasma sanguíneo antes de la dosificación y a las 0,25, 1, 4 y 6 horas de la dosificación. Se determinaron las concentraciones de pirfenidona en plasma mediante cromatografía de gases. Los valores resultantes de los parámetros farmacocinéticos son: C_{máx} = 6,3 ± 2,5 µg/ml; T_{máx} = 0,9 ± 0,3 h; AUC_{6h} = 20,8 ± 10,0 µg/m•h; y T_{1/2} = 2,2 ± 0,6 h.

En Nagai 2002, participaron 10 pacientes varones con fibrosis pulmonar. Los sujetos fueron sometidos a un aumento de la dosis empezando con una dosis inicial de 400 mg durante varios días hasta una dosis de mantenimiento de 40 mg/kg/día. Se realizaron análisis farmacocinéticos en cada uno de los 10 sujetos el día 1, cuando recibieron una dosis de 400 mg. Se extrajeron muestras de plasma a las 0, 0,25, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas de la dosificación. Se calcularon los valores de los parámetros farmacocinéticos. C_{máx} fue de 3,0 a 7,2 µg/ml y AUC_{24h} fue de 16,9 a 66,4 µg/m•h.

El Shionogi Fase II supuso un muestreo en serie en un subgrupo de 15 pacientes de una cohorte de pirfenidona (13 varones y 2 mujeres). El día 1, se administró una sola dosis de 200 mg a cada uno de los 15 pacientes, y se extrajeron muestras de suero antes de la dosificación y a las 0,5, 1, 2 y 3 horas de la dosificación. Se determinaron las concentraciones en sangre de la pirfenidona mediante un ensayo de HPLC. La Figura 1 demuestra los cambios en las concentraciones medias en suero observadas de pirfenidona y su metabolito, el ácido 5-carboxílico, a lo largo del tiempo. Los valores de los parámetros farmacocinéticos se calcularon como: C_{máx} = 2,7 ± 0,7 µg/ml; T_{máx} = 1,8 ± 1,1 h; AUC_{24h} = 7,3 ± 1,6 µg/m•h; y T_{1/2} = 3,5 ± 2,2 horas.

Las formulaciones farmacológicas de estos estudios publicados anteriormente fueron diferentes. En Schmidt 1974, se usó una cápsula que incluía pirfenidona al 100 %. En Nagai 2002 y Shionogi Fase II, se usaron comprimidos de pirfenidona que incluían ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el producto farmacológico usado en Shionogi Fase II se formuló en forma de comprimidos recubiertos de 200 mg de pirfenidona. Los comprimidos de Shionogi Fase II incluían excipientes farmacéuticamente aceptables. La Figura 2 es una tabla en la que se enumeran los ingredientes de los comprimidos de Shionogi Fase II y las cantidades de cada ingrediente. Como se muestra, el núcleo del comprimido era de 285 mg, de los cuales 200 mg eran de IFA. Se incluyeron diversas cantidades de disgregante, carga, aglutinante y lubricante. Con la adición del recubrimiento, el peso total del comprimido de Shionogi Fase II era de 296,4 mg.

En Schmidt 1974, se examinó la farmacocinética de una sola dosis de pirfenidona. En este estudio, se incluyeron diez voluntarios humanos. A los 15 minutos de la ingestión oral de 400 mg de pirfenidona, la concentración media en suero de pirfenidona alcanzó los 3,97 µg/ml. En una hora, la concentración media en suero se midió como 5,57 µg/ml, y en seis horas, como 1,63 µg/ml. La Figura 3 es una gráfica de los niveles de pirfenidona en suero a lo

largo del tiempo que resume este estudio. Como se muestra, el nivel máximo de pirfenidona en suero se alcanzó entre las una y tres horas. El valor de $T_{1/2}$ se calculó como $2,87 \pm 0,22$ horas.

Formulación de cápsulas de pirfenidona con excipientes

Para los expertos en la investigación y fabricación farmacéutica, es de conocimiento general que las formulaciones de comprimidos permiten adiciones generosas de ingredientes no IFA, incluyendo excipientes y sustancias de recubrimiento, especialmente un alto porcentaje de cargas. Sin embargo, la adición de ingredientes no IFA puede limitar la cantidad de IFA de cada comprimido. Por el contrario, las formulaciones de cápsulas tienden a facilitar la inclusión de un alto porcentaje de IFA, con ningún o menos componentes no IFA. Las cápsulas pueden permitir la inclusión de una mayor cantidad de aglutinantes, en lugar de cargas, que se usan más en los comprimidos. Cuando se desea un alto porcentaje de IFA y no sean esenciales determinados excipientes, se suelen adoptar las formulaciones de cápsulas.

Sin duda, ninguna formulación de cápsulas de pirfenidona fabricada o presentada hasta la fecha contiene excipientes. La presente divulgación proporciona una nueva formulación de cápsulas de pirfenidona con ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con una realización, esta nueva formulación de cápsulas es capaz de provocar respuestas farmacocinéticas ventajosas en sujetos humanos. En otra realización, esta nueva formulación de cápsulas facilita la disolución y mejora la capacidad de fluidez en el proceso de fabricación de las cápsulas.

Esta formulación de cápsulas incluye 100-400 mg de pirfenidona. En diversas realizaciones, se añaden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en una realización, en peso, del 2 al 10 % de la cápsula es disgregante, del 2 al 25 % es aglutinante, del 2 al 25 % es carga y del 0,3 al 0,8 % es lubricante. Como se describe al comienzo de la presente descripción detallada, puede ser conveniente incluir una multitud de sustancias como disgregante, aglutinante, carga y lubricante. Un ejemplo es el uso de estearato de magnesio como lubricante, celulosa microcristalina como aglutinante y croscarmelosa como disgregante.

En una realización, la cubierta de la cápsula puede estar hecha de gelatina dura. En diversas realizaciones, la cubierta puede ser transparente u opaca, blanca o de color. En una realización preferida, la cápsula es de tamaño 1. En realizaciones alternativas, se pueden adoptar otros tamaños.

La fabricación de cápsulas de pirfenidona basada en la formulación de cápsulas de las diversas realizaciones incluye una serie de etapas. Estas etapas son: la preparación de granulación de pirfenidona, el secado en lecho fluidizado, la molienda, la mezcla de lubricación, la encapsulación y el envasado a granel.

La preparación de la granulación de pirfenidona se puede realizar en el siguiente orden. En primer lugar, se mezcla povidona con agua y se disuelve usando un mezclador superior. En segundo lugar, se muele la pirfenidona con croscarmelosa y celulosa microcristalina para disolver los grumos. En tercer lugar, se añaden la pirfenidona molida, la croscarmelosa y la celulosa microcristalina a un granulador de alta cizalla y se mezclan. En cuarto lugar, se añaden la povidona y la solución de agua a la mezcla. En quinto lugar, se mezcla la granulación de pirfenidona durante un período adicional de tiempo, una vez añadidas totalmente la povidona y la solución de agua.

El proceso de secado en lecho fluidizado se puede realizar en un secador de lecho fluidizado con una temperatura de entrada de 60 °C. El proceso de molienda se puede realizar usando un molino adecuado tal como Quadro Comil®. El proceso de mezcla de lubricación se puede realizar con la adición de una cantidad apropiada de croscarmelosa y estearato de magnesio. En este punto, se puede mezclar más la granulación de pirfenidona. A continuación, se encapsula la granulación de pirfenidona, usando un encapsulador adecuado, en cápsulas de gelatina de dos piezas, tamaño 1, para producir una dosis deseada de pirfenidona de 100-400 mg. En una realización preferida, se produce la dosis de 200-300 mg. Para concluir el proceso de fabricación de las cápsulas, las cápsulas acabadas se pueden envasar en bolsas de plástico dobles seguras y almacenarse a temperatura ambiente controlada. Los expertos en la investigación y fabricación de fármacos apreciarán que es posible modificar u omitir algunas de las etapas mencionadas anteriormente, pudiéndose incluir etapas adicionales, sin que con ello se altere sustancialmente el resultado de la fabricación.

En la Figura 6, se proporciona un ejemplo de composición de las cápsulas que contienen la formulación de pirfenidona/excipientes que se preparó y ensayó. Se preparó un lote representativo de la formulación de pirfenidona/excipientes usando los métodos habituales de formulación en húmedo para combinar los componentes enumerados en la Figura 7.

Se realizaron estudios farmacocinéticos de las cápsulas de pirfenidona de la presente divulgación. Un primer estudio representado en la Figura 4 muestra los cambios medios en las concentraciones en suero a lo largo del tiempo en cuatro grupos de sujetos a los que se administró una sola dosis de la formulación de cápsulas de 267 mg de pirfenidona de la Figura 6. Las cuatro líneas de esta gráfica, A, B, C y D, representan cuatro grupos diferentes de sujetos: A, sujetos en ayunas; B, sujetos en ayunas con administración de antiácido; C, sujetos alimentados; y D, sujetos alimentados con administración de antiácido.

En otro estudio farmacocinético, se incluyeron dos grupos de sujetos humanos con una dieta normal, cada uno con 13 sujetos. Un grupo (Grupo I) no recibió ningún antiácido, mientras que el otro grupo (Grupo II) recibió antiácido. Se administró la formulación de cápsulas de pirfenidona de 267 mg de la Figura 6 a cada sujeto. La Figura 5 es una tabla que resume los valores farmacocinéticos resultantes para ambos grupos (Grupos I y II de cápsulas), en comparación con los valores farmacocinéticos publicados en un estudio farmacocinético adicional de una cápsula que solo contenía pirfenidona. Como se demuestra en la Figura 5, $T_{m\acute{a}x}$ es significativamente mayor (un aumento de aproximadamente el doble en cada uno de los Grupos I y II) para estas cápsulas que contienen excipientes de lo que se publicó en el estudio farmacocinético adicional de una cápsula de solo pirfenidona. El AUC es significativamente superior para estas cápsulas que contienen excipientes al publicado en el estudio farmacocinético adicional de una cápsula de solo pirfenidona. Los valores de AUC se calculan durante un período de tiempo de cero a infinito. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{1/2}$ también son más altos que o comparables con los publicados en el estudio farmacocinético adicional de una cápsula de solo pirfenidona.

Estos valores farmacocinéticos resultantes, especialmente el aumento de la $T_{m\acute{a}x}$ y el AUC, indican una fase de absorción prolongada de las cápsulas de pirfenidona con excipientes de acuerdo con la presente divulgación. Por consiguiente, estas cápsulas son capaces de mantener acciones terapéuticas prolongadas en un paciente. Por lo tanto, en comparación con las cápsulas sin excipientes, como las usadas en Schmidt 1974, la formulación de cápsulas con excipientes se puede administrar ventajosamente a un paciente en necesidad de la misma, generando de ese modo respuestas farmacocinéticas deseables en el paciente. Aunque dichas respuestas farmacocinéticas deseables son resultados sorprendentes, cabe la posibilidad de que aglutinantes tales como la celulosa microcristalina o la povidona interactúen favorablemente con el grupo carbonilo de la amida de la pirfenidona formando un complejo transitorio que luego se pueda disociar, dando como resultado una lenta acumulación en la concentración en plasma de la pirfenidona, o un descenso lento o la eliminación de la concentración en plasma.

Además de las ventajas terapéuticas de las formulaciones de pirfenidona/excipientes proporcionadas en el presente documento, estas cápsulas y las formulaciones también muestran una buena estabilidad en diversas condiciones de almacenamiento a lo largo del tiempo. En algunas realizaciones, en diversas condiciones de almacenamiento, las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes proporcionadas en el presente documento pueden ser estables durante al menos, o al menos aproximadamente, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses o 48 meses. Por ejemplo, en las condiciones de almacenamiento a 25 °C y una humedad relativa del 60 %, las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes proporcionadas en el presente documento pueden ser estables durante al menos, o al menos aproximadamente, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses o 48 meses. En otro ejemplo, en condiciones de almacenamiento a 30 °C y una humedad relativa del 65 %, las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes proporcionadas en el presente documento pueden ser estables durante al menos, o al menos aproximadamente, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses o 48 meses. En otro ejemplo, en condiciones de almacenamiento a 40 °C y una humedad relativa del 75 %, las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes proporcionadas en el presente documento pueden ser estables durante al menos, o al menos aproximadamente, 3 meses, 6 meses, 9 meses o 12 meses.

En algunas realizaciones, la estabilidad de las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes proporcionadas en el presente documento se determina mediante la medición de la velocidad de disolución de la cápsula y/o las formulaciones de pirfenidona/excipientes almacenada/s. Se puede realizar cualquiera de varios métodos de disolución proporcionados en el presente documento o conocido de otro modo en la técnica para determinar la estabilidad de las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes. Las mediciones de la disolución son métodos *in vitro* conocidos en la técnica como representativos de los valores de $T_{m\acute{a}x}$ y AUC *in vivo*. Por consiguiente, la estabilidad de las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes medida mediante métodos de disolución será representativa de los valores de $T_{m\acute{a}x}$ y AUC *in vivo* de un sujeto cuando se administran las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes después de su almacenamiento, por ejemplo, en condiciones ejemplificadas anteriormente, durante la cantidad de tiempo indicada. Por lo general, un nivel de disolución indicativo de un nivel aceptable de estabilidad es una disolución del al menos, o al menos aproximadamente el 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o más, de la pirfenidona en las cápsulas proporcionadas en el presente documento. Se puede realizar cualquiera de varios métodos de disolución proporcionados en el presente documento o conocido de otro modo en la técnica para determinar la estabilidad de las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes. Por ejemplo, la disolución se puede determinar de acuerdo con el método de disolución especificado en la farmacopea USP29.

La estabilidad de las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes proporcionadas en el presente documento se demuestra en los resultados presentados en la Figura 8. La formulación de cápsulas de pirfenidona de 267 mg de la Figura 6 se almacenó durante 18 meses en tres condiciones diferentes de almacenamiento: a 25 °C y una humedad relativa del 60 %, a 30 °C y una humedad relativa del 65 %, y a 40 °C y una humedad relativa del 75 %. La Figura 8 muestra que la disolución de la cápsula y las formulaciones de pirfenidona/excipientes a 25 °C y una humedad relativa del 60 % y a 30 °C y una humedad relativa del 65 % no cambió apreciablemente durante el período de 18 meses. La disolución de la cápsula y las formulaciones de pirfenidona/excipientes a 40 °C y una humedad relativa del 75 % no cambió apreciablemente durante el período inicial de 12 meses. El análisis de la disolución se realizó de acuerdo con el método de disolución especificado en la farmacopea USP29 usando el

Aparato 2 (paletas) con agua como disolvente y una especificación de Q = 70 % de lo reivindicado en la etiqueta en 30 minutos. También se muestra en la Figura 8 que el nivel de impurezas de cada formulación, determinado mediante HPLC, fue inferior al 0,05 % durante el período de 18 meses. Además, el contenido de humedad, determinado mediante el método de Karl Fischer, de todos los puntos temporales excepto de uno (40 °C, 75 % de HR a los 18 meses) se mantuvo por debajo del 2 %, y el contenido de humedad de todas las muestras se mantuvo por debajo del 2,5 % durante el período de 18 meses. Finalmente, el porcentaje de pirfenidona de cada muestra, determinado mediante HPLC, no mostró una degradación apreciable durante el período de 18 meses.

Además de la formulación específica proporcionada en la Figura 6 del presente documento, en la Figura 9a y 9b, se proporcionan otras formulaciones contempladas en el presente documento.

Indicaciones terapéuticas

Una realización de la presente divulgación proporciona cápsulas para su uso en el tratamiento de afecciones fibróticas y otros trastornos mediados por citoquinas. Las cápsulas de pirfenidona que contienen excipientes de la presente divulgación son para su administración a un paciente que sufre una afección fibrótica o un trastorno mediado por citoquinas. La dosificación puede ser de dos veces o tres veces al día, con una o más cápsulas por ingesta. De acuerdo con una realización particular, la ingesta diaria total es de al menos 1.200 mg de pirfenidona. La cantidad total ingerida diariamente puede variar, dependiendo del perfil del paciente, incluyendo entre otras cosas las características demográficas del paciente, las condiciones fisiológicas y genéticas, y el pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, un niño o una persona mayor pueden recibir una cantidad diaria inferior a la administrada a un adulto normal.

La actividad antifibrótica de la pirfenidona se demuestra en modelos de fibrosis *in vivo* en animales, así como en estudios de cultivo celular *in vitro* con fibroblastos pulmonares humanos o animales, fibroblastos dérmicos y células similares a los fibroblastos. Esos datos indican que la pirfenidona puede ser un agente eficaz para la prevención y el tratamiento de adherencias postquirúrgicas, fibrosis miocárdica, fibrosis renal, cirrosis hepática, aterosclerosis y otros trastornos fibróticos. Los cultivos celulares *in vitro* con células humanas de tipo mesenquimal (incluyendo fibroblastos pulmonares, fibroblastos cutáneos, células del estroma de la próstata y células mesangiales renales, etc.) han demostrado la inhibición farmacológica por parte de la pirfenidona de la proliferación celular excesiva inducida por los factores de crecimiento de citoquinas (TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF). En los medios de cultivo celular, las concentraciones graduadas de pirfenidona fueron eficaces a niveles que eran de diez a veinte veces inferiores a los que ejercen algún efecto farmacológicamente tóxico en las células.

En la zona de la lesión, en cambio, las células residentes normales (por ejemplo, fibroblastos, pericitos, células mesangiales, astrocitos, microglia y oligodendrocitos) fabrican y descargan altas concentraciones de factores de crecimiento en los espacios de los tejidos adyacentes. Estas fuentes residentes de niveles de factores de crecimiento patológicamente altos son directamente responsables de los niveles persistentemente excesivos de los factores de crecimiento. Estos provocan la formación excesiva y perjudicial de colágeno o matriz amiloide, así como daños en las células adyacentes, la disfunción orgánica asociada, y con frecuencia, la malformación de órganos.

El TGF- β 1 es un potente péptido relacionado con el crecimiento cuyos efectos se pueden observar a concentraciones femtomolares. Parece ser ubicuo, y es un regulador bifuncional de la proliferación celular *in vitro*. Actúa bien como un mitógeno o como un inhibidor del crecimiento en función de la concentración de tejido y del estado de la confluencia celular (L. J. Striker *et al.*, *Lab. Invest.* 64:446-456, 1991). En las incisiones cutáneas, tras la atracción de los macrófagos y los fibroblastos, el TGF- β 1 mejora la formación de la matriz extracelular mediante el aumento de la transcripción de los genes para el colágeno y la fibronectina, la disminución de la secreción de proteasas, el aumento de la secreción de inhibidores de las proteasas y el aumento de la transcripción de los receptores celulares para proteínas de la matriz.

Se han demostrado las actividades antifibróticas de la pirfenidona *in vivo* en animales de laboratorio con lesiones fibróticas, *in vitro* con cultivos celulares de fibroblastos de pulmón humano (WI38), y se han observado a través de ensayos piloto abiertos en pacientes con fibrosis pulmonar grave, hipertrofia benigna de próstata o queloides. La pirfenidona puede detener selectivamente la ampliación de la cicatriz, y remodela o elimina el tejido cicatricial o la fibrosis. La disfunción causada por la lesión fibrótica se puede mejorar mediante la reducción o la eliminación de la lesión fibrótica después del tratamiento con pirfenidona. Al parecer, es posible restablecer la función orgánica y tisular, incluso tras la presencia de fibrosis durante varios años. Cuando se administra inmediatamente después de una lesión tal como un traumatismo, una infección o una alergia, en un tejido, la pirfenidona también puede prevenir la formación de tejido cicatricial excesivo o lesiones fibróticas y, por lo tanto, ayudar a mantener la función y el aspecto normales del tejido.

La pirfenidona puede provocar la eliminación de tejido fibrótico excesivo de colágeno mediante una acción fagocítica de los fibroblastos locales. Esto se ha observado mediante el examen bajo el microscopio de luz de secciones histológicas de tejido pulmonar procedente de perros, ratones, ratas y hámsteres con fibrosis pulmonar tratada con pirfenidona, y también a través de las micrografías electrónicas de secciones histológicas de tejido pulmonar extraído de hámsteres con asbestosis inducida experimentalmente que fueron tratados con pirfenidona. No se

produjo la infiltración de neutrófilos inductores de la inflamación, células PMN, monocitos ni linfocitos.

El aumento de la proliferación de fibroblastos WI38 tras la exposición *in vitro* a PDGF o bFGF se puede bloquear con pirfenidona añadida a los medios de crecimiento celular. La pirfenidona también puede inhibir el aumento inducido por TGF- β 1 en la producción de colágeno en cultivos de fibroblastos pulmonares y dérmicos.

Los hallazgos clínicos en seres humanos después del tratamiento con pirfenidona han coincidido con los efectos antifibróticos observados en los animales de laboratorio. Se han realizado ensayos clínicos piloto abiertos con pirfenidona oral en pacientes que sufrían asbestosis pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia con fibrosis pulmonar y el síndrome de Hermansky-Pudlak caracterizado por fibrosis pulmonar.

Los criterios clínicos de respuesta beneficiosa durante los primeros meses con pirfenidona incluyeron la reducción de la incidencia de tos, la reducción de la necesidad de oxígeno suplementario, el aumento de la tolerancia al ejercicio, la reducción de la disnea durante el ejercicio, la mejora de la cor pulmonale, la reanudación de las tareas diarias normales, el aumento del peso corporal y la supervivencia. Durante los primeros meses, la función pulmonar, medida por radiografía de tórax, espirometría o difusión de CO (DLCO), mostró poco o ningún cambio. Sin embargo, tras 4 a 6 meses con pirfenidona, se evidenció la inhibición o el bloqueo de un mayor deterioro de la función pulmonar mediante pruebas de función pulmonar, capacidad vital (CV), en la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO). Estas observaciones generales se comparan favorablemente con las descritas por Van Barneveld *et al.* (*Amer. Rev. Respr. Dis.*, vol. 135, 48-51, 1987), durante la recuperación espontánea de pacientes con neumonitis pulmonar inducida por bleomicina (fibrosis en etapa temprana).

Martinet *et al.* (*N. E. Jour. Med.*, vol 317, 202-209, 1987) han descrito una liberación exagerada de PDGF por los macrófagos alveolares en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. La demostración *in vitro* de la inhibición por parte de la pirfenidona de la mitogénesis y del aumento de la formación de colágeno causado por factores de crecimiento (bFGF, PDGF, y TGF- β 1) puede explicar en parte la beneficiosa acción antifibrótica *in vivo* de la pirfenidona.

En un ensayo piloto abierto de pirfenidona en hombres mayores con hipertrofia benigna de próstata clínicamente avanzada (BPH, aumento fibroso no canceroso de la próstata masculina), los pacientes experimentaron una mejoría funcional basada en criterios objetivos. Tras tomar pirfenidona oral, mejoró la urgencia frecuente de la vejiga urinaria, y rara vez se repitió la nocturia. En otro ensayo piloto abierto, las aplicaciones tópicas de pomada de pirfenidona en zonas quirúrgicas inmediatamente después de la resección del queloide ha evitado la recurrencia de los queloides como se observa en dos años de seguimiento en los pacientes. Cada uno de esos pacientes tenía una historia previa de rebrotes queloides tempranos repetidos tras dicha cirugía. La pirfenidona puede producir una remodelación de las lesiones fibróticas cutáneas para reducir o eliminar los queloides, reducir o eliminar las cicatrices dérmicas, y eliminar o disminuir las contracturas de las cicatrices hipertróficas (lesión tras quemadura). En condiciones similares, la pirfenidona también actúa para inhibir las adherencias quirúrgicas postoperatorias.

Por lo tanto, las investigaciones clínicas en virtud tanto de diseños de protocolo controlados como de ensayos de marcaje abiertos han demostrado que la pirfenidona ejerce acciones antifibróticas y citoprotectoras. Los efectos secundarios observados tras la administración oral fueron relativamente leves (somnolencia, náuseas gástricas o erupción por fotosensibilidad). No se han notificado reacciones adversas graves.

En resumen, basándose en la actividad inhibidora de TNF- α (citoprotectora) de la pirfenidona, la formulación de cápsulas de la presente divulgación se puede administrar de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente divulgación para tratar a pacientes que sufren los siguientes trastornos:

- 1) síndromes del sistema nervioso central: esclerosis múltiple recurrente-remitente, esclerosis múltiple primaria y secundaria, esclerosis múltiple de la médula, malaria cerebral, infecciones virales o bacterianas del SNC, meningitis bacteriana, trastornos "autoinmunes" del sistema nervioso central (SNC), apoplejía del SNC e infarto, edema cerebral, síndrome de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y conmoción o contusión cerebral;
- 2) síndromes musculoesqueléticos: artritis reumatoide, artritis inducida por traumatismo, artritis causada por una infección microbiana o por un parásito, tendinitis y artritis inducida por productos médicos o fármacos (incluyendo pequeñas moléculas sintéticas, así como péptidos o proteínas naturales purificados o sintetizados);
- 3) síndromes pulmonares: síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sarcoidosis pulmonar;
- 4) síndromes inmunológicos, inflamatorios o tóxicos sistémicos: síndrome de choque endotoxémico, choque séptico, enfermedad de injerto contra hospedador, vasculopatía de injerto, choque hemorrágico, lesión por reperusión del cerebro o del miocardio, quemaduras térmicas, lesiones por radiación, lesiones traumáticas o contusiones generales o dérmicas, granuloma eosinófilo, diabetes mellitus (tipo II) o lupus eritematoso sistémico;
- 5) síndromes gastrointestinales: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y trastornos inflamatorios del hígado; y
- 6) insuficiencia cardíaca congestiva.

Además, basándose en la actividad antifibrótica de la pirfenidona, la formulación de cápsulas de la presente divulgación puede ser para su administración de acuerdo con otras realizaciones para el tratamiento de pacientes que sufren los siguientes trastornos: fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por radiación y fármacos, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, queloide, adherencias posquirúrgicas, hipertrofia benigna de la próstata en seres humanos, arteriosclerosis, fibrosis dérmica y reestenosis coronaria.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cápsula que comprende una formulación farmacéutica de 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona, en donde dicha formulación farmacéutica comprende, en peso, del 5 al 30 % de excipientes farmacéuticamente aceptables y del 70 al 95 % de 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona, y en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden povidona.
- 10 2. La cápsula de la reivindicación 1, en la que dichos excipientes al 5-30 % comprenden uno o más disgregantes, aglutinantes, cargas y lubricantes.
- 15 3. La cápsula de la reivindicación 2, en la que dichos disgregantes comprenden uno o más de entre agar-agar, alginatos, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa, celulosa, arcillas, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, gomas, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa de polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón de sodio y almidón.
- 20 4. La cápsula de la reivindicación 2, en la que dichos aglutinantes comprenden uno o más de entre celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- 25 5. La cápsula de la reivindicación 2, en la que dichas cargas comprenden uno o más de entre carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, sorbitol, almidón, sacarosa, azúcar y xilitol.
- 30 6. La cápsula de la reivindicación 2, en la que dichos lubricantes comprenden uno o más de entre agar, estearato de calcio, oleato de etilo, laurato de etilo, glicerina, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, estearato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilo de sodio, sorbitol, ácido esteárico, talco y estearato de cinc.
- 35 7. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que, en peso, dicho disgregante es del 2 al 10 %, dicho aglutinante es del 2 al 25 %, dicha carga es del 2 al 25 % y dicho lubricante es del 0,3 al 0,8 %.
- 40 8. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que los excipientes comprenden estearato de magnesio como lubricante, celulosa microcristalina como aglutinante y croscarmelosa sódica como disgregante.
- 45 9. La cápsula de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cápsula comprende de 100 a 400 mg de 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona.
- 50 10. La cápsula de la reivindicación 1, en la que, en peso, dicha povidona es del 1 al 4 %.
- 55 11. Una cápsula para el tratamiento de una afección fibrótica, en donde la cápsula es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 60 12. La cápsula de la reivindicación 11, en donde dicha afección fibrótica es una de entre fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, queloide, fibrosis dérmica, reestenosis coronaria y adherencias postquirúrgicas.
- 65 13. La cápsula de la reivindicación 12, en donde dicha fibrosis pulmonar es una de entre fibrosis pulmonar idiopática y síndrome de Hermansky-Pudlak.
14. Una cápsula para la inhibición de las acciones de las citoquinas en un paciente que sufre un trastorno mediado por las mismas, en donde la cápsula es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
15. La cápsula de la reivindicación 14, en la que dichas citoquinas comprenden uno o más de entre TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF.
16. La cápsula de la reivindicación 14, en donde dicho trastorno es uno de entre esclerosis múltiple, artritis, asma, rinitis crónica y edema.
17. La cápsula de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la cápsula es para la administración de una o más de dichas cápsulas a dicho paciente una o más veces al día, de manera que la ingesta total de 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona es al menos de 1.200 mg al día.
18. La cápsula de la reivindicación 17, en donde dicha una o más cápsulas son para la administración al paciente dos veces al día.

ES 2 496 144 T3

19. La cápsula de la reivindicación 17, en donde dicha una o más cápsulas son para la administración al paciente tres veces al día.
- 5 20. La cápsula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha cápsula y dicha formulación son estables durante al menos 18 meses.
21. La cápsula de la reivindicación 20, en donde dicha cápsula y dicha formulación son estables durante al menos 18 meses cuando se almacenan a 25 °C y una humedad relativa del 60 %.
- 10 22. La cápsula de la reivindicación 20, en donde dicha cápsula y dicha formulación son estables durante al menos 18 meses cuando se almacenan a 30 °C y una humedad relativa del 65 %
23. La cápsula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha cápsula y dicha formulación son estables durante al menos 12 meses cuando se almacenan a 40 °C y una humedad relativa del 75 %.
- 15 24. La cápsula de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde la estabilidad de dicha cápsula y de dicha formulación se determinan mediante el análisis de la disolución.
- 20 25. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 20 a 24, en donde dicha formulación comprende una mezcla granulada en húmedo que comprende la 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)-piridona, la povidona, croscarmelosa y celulosa microcristalina.
- 25 26. Uso de una cápsula como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 20 a 25, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección fibrótica o para la inhibición de las acciones de las citoquinas en un paciente que sufre un trastorno mediado por las citoquinas.

Niveles en suero de pirfenidona y su metabolito tras una dosis de 200 mg administrada en comprimidos de Shionogi

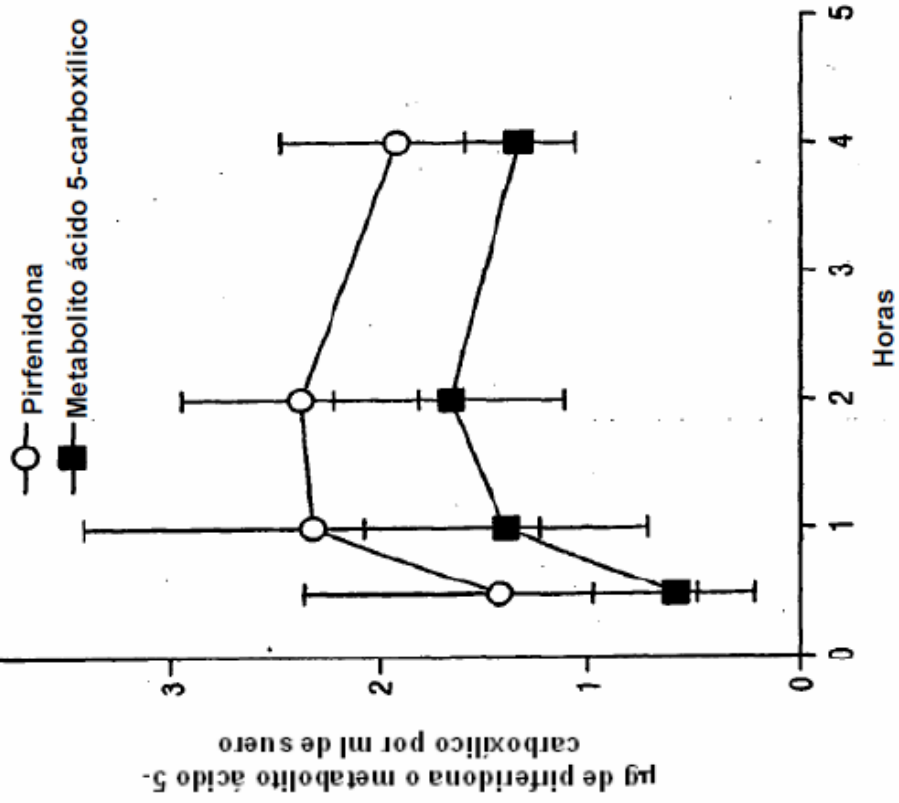


FIG. 1

Tabla de composición de los comprimidos de Shionogi

Compuesto	Función	Concentración
		Comprimido de 200 mg
Adiciones intragranulares		
Pirfenidona	IFA	200,0
Lactosa	Carga	56,0
Carmelosa cálcica	Disgregante	5,0
Hidroximetilcelulosa	Aglutinante	6,0
Adiciones extragranulares		
Carmelosa cálcica	Disgregante	15,0
Estearato de magnesio	Lubricante	3,0
Núcleo del comprimido	Total	285,0
Hidroxiopropilcelulosa	Base de recubrimiento	
Citrato de trietileno	Plastificante	7,6
Dióxido de titanio	Fotoprotector	0,8
Capa de recubrimiento total		3,0
Total		296,4

FIG. 2

Concentraciones de pirfenidona en suero tras una dosis de 400 mg administrada en cápsulas sin excipientes

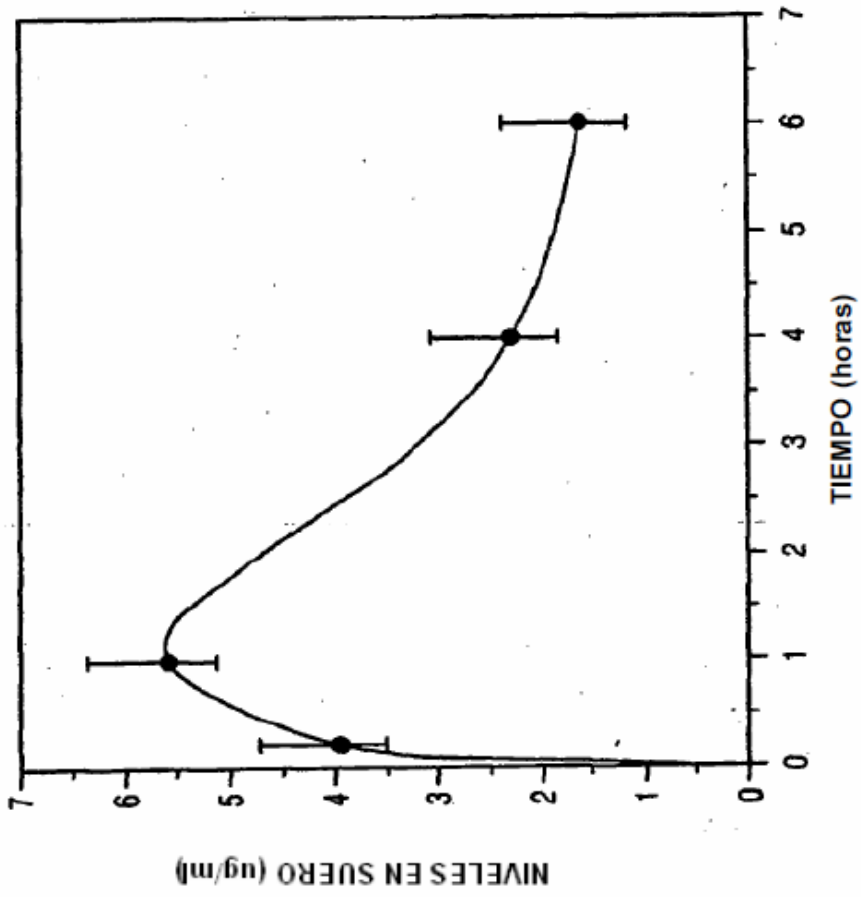


FIG. 3

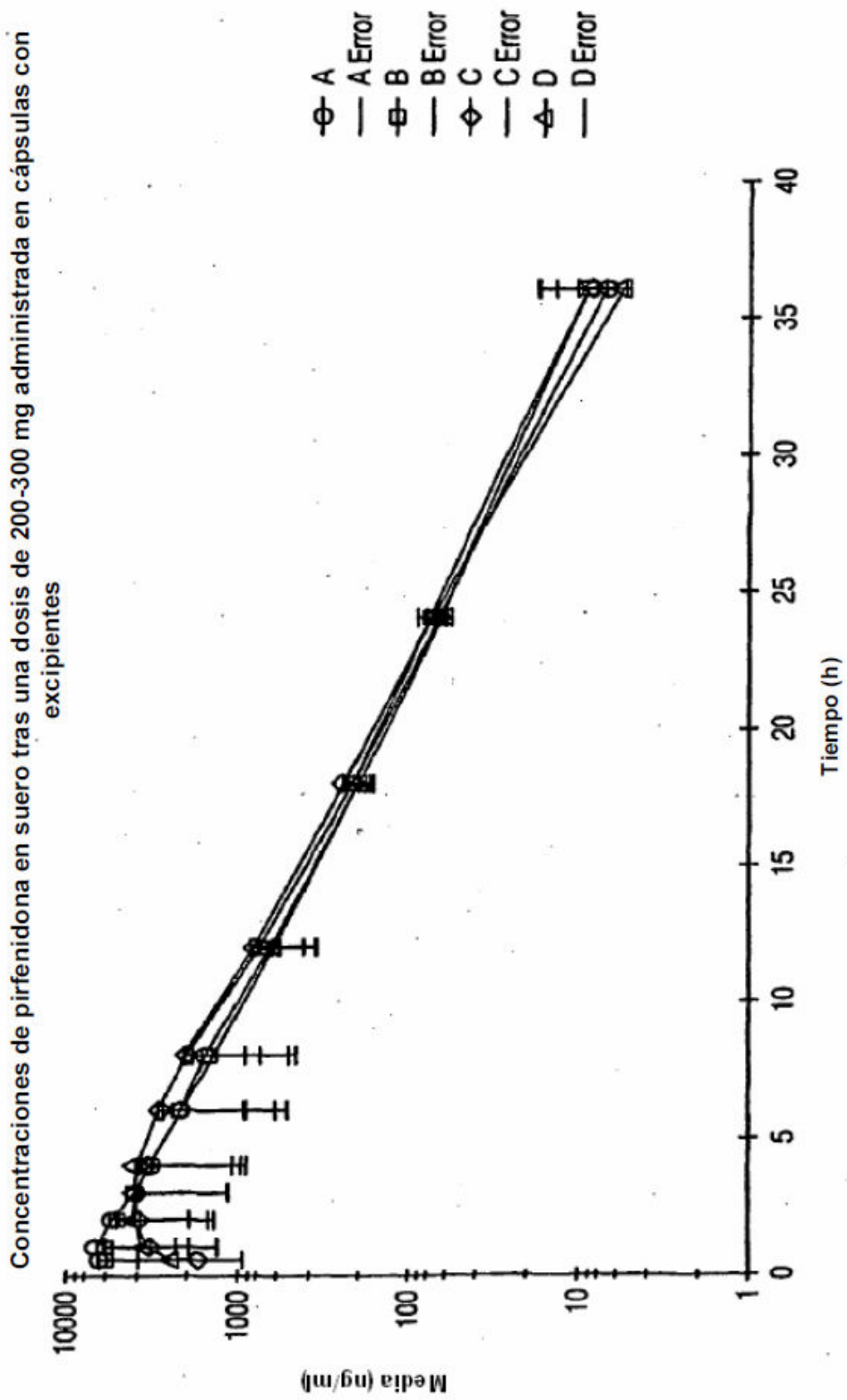


FIG. 4

Comparación de parámetros farmacocinéticos entre la cápsula de solo pirfenidona y las cápsulas con excipientes

Parámetros farmacocinéticos	Grupo I de cápsula	Grupo II de cápsula	Cápsula de solo pirfenidona
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$8,05 \pm 2,53$	$7,68 \pm 1,86$	$6,28 \pm 2,49$
$T_{\text{máx}}$ (h)	$3,23 \pm 1,42$	$2,73 \pm 1,17$	$0,85 \pm 0,32$
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	$62,4 \pm 25,4$	$59,3 \pm 22,8$	$20,8 \pm 10,0$
$T_{1/2}$ (h)	$3,00 \pm 0,98$	$2,93 \pm 0,94$	$2,20 \pm 0,60$

FIG. 5

FORMULACIÓN USADA EN SERES HUMANOS E *IN VITRO*

Componente	Norma de calidad	Función	mg/cápsula
			Cápsula de 267 mg
Pirfenidona	Interna	Principio activo	267
Croscarmelosa sódica	NF, Ph Eur, JP	Disgregante	26,5
Celulosa microcristalina	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante, carga	24,0
Povidona	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante	6,0
Estearato de magnesio	NF, Ph Eur, JP	Lubricante	1,5
Agua purificada	USP	Disolvente tecnológico	--
Cápsula de gelatina	USP, Ph Eur	--	--
Peso total por cápsula			325,0

FIG. 6

LOTE DE 45 KG REPRESENTATIVO DE LA FORMULACIÓN-CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS
DE LA CÁPSULA DE 267 MG

Componente	% (p/p)	kg
Pirfenidona	82,15	36,97
Croscarmelosa sódica	8,15	3,67
Celulosa microcristalina (Avicell PH 102)	7,39	3,32
Povidona (Valor K nominal: 30)	1,85	0,83
Estearato de magnesio	0,46	0,21
Agua purificada	--	20,40
Peso total (kg)	100	45,00

FIG. 7

Condiciones de almacenamiento: 25 °C/ HR del 60 %

Atributos	Tiempo (meses)								
	0	1	2	3	6	9	12	18	
Aspecto	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	
Ensayo (%)	99,6	101,0	101,2	100,6	101,3	101,7	101,1	100,6	
% de disolución (RSD)	100 (2,1)	101 (2,5)	99 (2,8)	101 (4,5)	99 (4,6)	101 (1,2)	101 (1,6)	101 (1,7)	
% de impurezas (HPLC)	< 0,05 ^a	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
% de humedad	0,96	0,86	1,0	1,2	1,4	1,2	1,4	1,7	

^aNo se detectaron picos a un límite de detección de 0,025 µg/ml

FIG. 8A

Condiciones de almacenamiento: 30 °C/ HR del 65 %

Atributos	Tiempo (meses)								
	0	1	2	3	6	9	12	18	
Aspecto	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	
Ensayo (%)	99,6	101,3	100,6	100,4	101,3	101,6	101,3	101,1	
% de disolución (RSD)	100 (2,1)	95 (4,2)	99 (1,3)	101 (3,8)	100 (3,8)	100 (2,1)	101 (2,3)	99 (4,1)	
% de impurezas (HPLC)	< 0,05 ^a	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
% de humedad	0,96	0,91	1,1	1,3	1,5	1,3	1,6	1,9	

^aNo se detectaron picos a un límite de detección de 0,025 µg/ml

FIG. 8B

Condiciones de almacenamiento: 40 °C/ HR del 75 %

Atributos	Tiempo (meses)								
	0	1	2	3	6	9	12	18	
Aspecto	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	Se adapta	
Ensayo (%)	99,6	101,0	100,3	100,7	101,3	101,6	100,4	101,0	
% de disolución (RSD)	100 (2,1)	101 (1,5)	100 (3,7)	98 (4,8)	100 (3,8)	100 (1,8)	98 (3,3)	42 (7,5)	
% de impurezas (HPLC)	< 0,05 ^a	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
% de humedad	0,96	0,94	1,2	1,3	1,3	1,4	1,8	2,3	

^aNo se detectaron picos a un límite de detección de 0,025 µg/ml

FIG. 8C

Componentes y composición del producto medicinal representativo para la versión II de la cápsula de 267 mg de dosis

Componente	Norma de calidad	Función	mg/cápsula	% (p/p)
Pirfenidona	Interna ^a	Principio activo	227,5	70,0
Croscarmelosa sódica	NF, Ph Eur, JP	Disgregante	44,6	13,7
Cel. microcristalina ^b	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante/carga	40,3	12,4
Povidona	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante	10,1	3,1
Estearato de magnesio	NF, Ph Eur, JP	Lubricante	2,5	0,8
Agua purificada ^c	USP	Disolvente tecnológico	--	--
Cápsula de gelatina ^d	USP, Ph Eur	--	--	--
Peso total por cápsula			325,0	100

FIG. 9A

Componentes y composición del producto medicinal representativo para la versión III de la cápsula de 267 mg de dosis

Componente	Norma de calidad	Función	mg/cápsula	% (p/p)
Pirfenidona	Interna ^a	Principio activo	308,8	95,0
Croscarmelosa sódica	NF, Ph Eur, JP	Disgregante	7,4	2,3
Cel. microcristalina ^b	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante/carga	6,7	2,1
Povidona	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante	1,7	0,5
Estearato de magnesio	NF, Ph Eur, JP	Lubricante	0,4	0,1
Agua purificada ^c	USP	Disolvente tecnológico	--	--
Cápsula de gelatina ^d	USP, Ph Eur	--	--	--
Peso total por cápsula			325,0	100

FIG. 9B