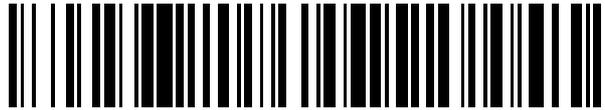


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 190**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4412** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2006 E 10075728 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2316453**

54 Título: **Reducción de mareos, un efecto secundario asociado a la terapia de pirfenidona**

30 Prioridad:

**02.12.2005 US 741976 P**

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

**01.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROBINSON, CYNTHIA Y.;  
LOUTIT, JEFFERY STUART y  
FREEMER, MICHELLE M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 565 190 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

Reducción de mareos, un efecto secundario asociado a la terapia de pirfenidona

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la Invención**

10 La invención se refiere a la pirfenidona para su uso para reducir efectos adversos asociados a la terapia de pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona).

**Descripción de la técnica relacionada**

15 Pirfenidona es una pequeña molécula de fármaco cuyo nombre químico es 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona. Es una molécula sintética no peptídica con un peso molecular de 185,23 dáltones. Sus elementos químicos se expresan como  $C_{12}H_{11}NO$ , y su estructura y síntesis son conocidas. La pirfenidona se fabrica comercialmente y se la está evaluando clínicamente como un fármaco de amplio espectro antifibrótico. La pirfenidona tiene propiedades anti-fibróticas a través de: disminución de la expresión de TGF- $\beta$ , disminución de la expresión de TNF- $\alpha$ , disminución de la expresión de PDGF, y disminución de la expresión de colágeno. Actualmente están presentadas mediante la

20 Administración de Fármacos y Alimentos (en inglés U.S. Food and Drug Administration) varias Solicitudes de Investigación de Nuevos Fármacos (IND, siglas del inglés: *Investigational New Drug*) de pirfenidona. Están en curso o se han completado recientemente investigaciones de fase II en humanos para la fibrosis pulmonar, la glomerulosclerosis renal, y cirrosis hepática. Hubo otros estudios de humanos en fase II que usaron pirfenidona para el tratar la hipertrofia benigna de la próstata, cicatrices hipertróficas (queloides), y la artritis reumatoide.

25 Se están investigando los beneficios terapéuticos de la pirfenidona en pacientes que padecen de afecciones de fibrosis tales como la fibrosis pulmonar asociada al Síndrome Hermansky-Pudlak (SHP) y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Se está estudiando también la pirfenidona por una capacidad farmacológica para prevenir o eliminar el tejido cicatricial excesivo encontrado en la fibrosis asociadas a tejidos lesionados que incluye el de los pulmones, la piel, las articulaciones, los riñones, las glándulas de la próstata, y los hígados. Investigaciones clínicas y básicas publicadas y no publicadas, sugieren que la pirfenidona puede retrasar o inhibir de forma segura el agrandamiento progresivo de lesiones fibróticas, y prevenir la formación de nuevas lesiones fibróticas después de lesiones de

30 Se entiende que un mecanismo por el cual la pirfenidona ejerce sus efectos terapéuticos es por la modulación de las acciones de las citocinas. La pirfenidona es un inhibidor potente de citocinas fibrogénicas y de TNF- $\alpha$ . Está bien documentado que la pirfenidona inhibe la biosíntesis o liberación excesiva de diversas citocinas fibrogénicas tales como TGF- $\beta$ 1, bFGF, PDGF, y EGF. Zhang S *et al.*, Australian and New England J Ophtalmology 26:S74-S76 (1998). Informes experimentales también muestran que la pirfenidona bloquea la síntesis y la liberación de cantidades excesivas de TNF- $\alpha$  de macrófagos y otras células. Cain *et al.*, Int'l J Immunopharmacology 20:685-695 (1998).

45 Como un fármaco de investigación, la pirfenidona se proporciona en forma de comprimidos y cápsulas principalmente para la administración oral. Se han analizado y adoptados diversas formulaciones en ensayos clínicos y otras investigaciones y experimentos. Las reacciones o efectos adversos más comunes asociados a la terapia de pirfenidona incluyen malestar gastrointestinal, náuseas, fatiga, somnolencia, mareos, cefalea, y erupción por fotosensibilidad. Muchos 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 a la terapia de pirfenidona se ven agravadas cuando se administra la pirfenidona a estas dosis más altas.

50 Actualmente, los efectos adversos después de la administración de pirfenidona se ven atenuados por la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con pirfenidona. En un estudio reciente, para los efectos adversos calificados de Grado 2 o peor, la dosificación se redujo de manera gradual: de 9 comprimidos por día a 6 comprimidos por día y de 6 comprimidos por día a 3 comprimidos por día. Azuma, A. *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 171:1040-47 (2005). Si, después de un periodo de 14 días de observación con dosificación reducida, el efecto adverso persistía o aumentaba, la dosificación se redujo mediante una etapa más - de 6 comprimidos por día a 3 comprimidos por día. Si el efecto adverso persistía o aumentaba a pesar de la reducción de la dosificación a 3 comprimidos por día, la medicación del estudio se interrumpía.

60 Raghu *et al.* (1999) Am J Resp Crit Care Med 159(4), 1061-1069 describe un estudio abierto de fase II de pirfenidona prospectivo en pacientes con FPI.

65 Persiste una necesidad clínica no satisfecha de un método para la administración de dosis más altas de pirfenidona a un paciente, de tal forma que elimine o minimice los efectos adversos, tales como náusea, vómitos, malestar gastrointestinal, amodorramiento, mareos, cefalea, somnolencia, y otros efectos secundarios potencialmente peligrosos que pueden presentarse con la terapia de pirfenidona.

### Sumario de la invención

- La invención desvelada en el presente documento está basada en el hallazgo inesperado de que la administración de pirfenidona en o en torno del momento de consumo de alimentos disminuye los efectos adversos asociados a la forma farmacéutica oral en humanos. La invención es como se describe en las reivindicaciones.
- En una realización, la pirfenidona está en la forma de una composición farmacéutica. Los usos implican, por ejemplo, la administración con alimentos de una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona a un paciente.
- Los inventores divulgan los usos para la reducción de la probabilidad de somnolencia en un paciente que recibe terapia de pirfenidona, en la que la pirfenidona está en la forma de una composición farmacéutica. Esto puede comprender, por ejemplo, la administración con alimentos de una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona a un paciente.
- Los inventores describen los usos para la reducción de la probabilidad de náuseas en un paciente que recibe la terapia de pirfenidona, en la que la pirfenidona está en la forma de una composición farmacéutica. El uso comprende, por ejemplo, la administración con alimentos de una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona al paciente.
- En algunas realizaciones los usos son para la reducción de la probabilidad de cefaleas en un paciente que recibe terapia de pirfenidona en las que la pirfenidona está en la forma de una composición farmacéutica. El uso comprende, por ejemplo, la administración con alimentos de una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona a un paciente.
- En algunas realizaciones, está reducida la probabilidad de uno o más efectos adversos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, está reducida la probabilidad de náuseas y somnolencia. En otras realizaciones, está reducida la probabilidad de náuseas y cefalea. En todavía otras realizaciones, está reducida la probabilidad de somnolencia y cefaleas. En algunas realizaciones, está reducida la probabilidad de náuseas, somnolencia y cefaleas.
- En algunas realizaciones los usos son para la administración de pirfenidona a un paciente, en las que la administración comprende proporcionar pirfenidona en aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 400 miligramos por forma farmacéutica unitaria. Los usos comprenden proporcionar al paciente una o más formas de dosificación unitarias, tres veces al día. En una realización, la administración comprende proporcionar al paciente una o más cápsulas que comprenden pirfenidona, tres veces al día. En una realización, la administración comprende proporcionar al paciente una o más cápsulas que comprenden aproximadamente 267 mg de pirfenidona, tres veces al día.
- La administración comprende proporcionar al paciente más de 1800 mg/día a 4000 mg/día de pirfenidona. En algunas realizaciones, la administración comprende proporcionar al paciente desde aproximadamente 2200 mg/día a 4000 mg/día de pirfenidona. En algunas realizaciones, la administración comprende proporcionar al paciente desde aproximadamente 2400 mg/día a 4000 mg/día de pirfenidona. En una realización, la administración comprende proporcionar al paciente aproximadamente 2403 mg/día de pirfenidona.
- En algunas realizaciones, el alimento es un alimento sólido con suficiente contenido calórico y de grasas que no se disuelve y absorbe rápidamente en el estómago. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el alimento es una comida, por ejemplo, desayuno, almuerzo o cena.
- En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona se administra al paciente entre aproximadamente 1 hora antes a aproximadamente 2 horas después de consumir una comida. En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra al paciente dentro de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos de consumir alimento.
- Los usos divulgados en el presente documento pueden adicionalmente comprender proporcionar información a los médicos prescriptores y los pacientes que reciben la terapia de pirfenidona útil para disminuir los efectos adversos cuando se toma la pirfenidona. Los usos pueden comprender adicionalmente advertir a un paciente que tome la pirfenidona con los alimentos. Los usos pueden comprender adicionalmente advertir a un paciente que tome la pirfenidona con los alimentos para evitar y/o minimizar los efectos adversos asociados a la terapia de pirfenidona.
- Se puede proporcionar la composición de pirfenidona al paciente en un envase asociado a una etiqueta impresa que advierta que la administración con alimentos de cómo resultado una reducción en la probabilidad de efectos adversos. La composición farmacéutica de pirfenidona se puede proporcionar a un paciente en un envase asociado a una etiqueta impresa que advierta al paciente que la composición farmacéutica es para ser administrada al substancialmente el mismo tiempo que el consumo de alimentos.
- Se describe en el presente documento un artículo de fabricación o un kit que comprende un envase, en el que el envase contiene una composición farmacéutica que comprende pirfenidona en forma farmacéutica unitaria, e

instrucciones en una etiqueta impresa que advierta sobre los diferentes efectos secundarios cuando la composición se toma con y sin alimentos. Las instrucciones impresas pueden advertir al paciente tomar la composición con alimentos si se produce malestar estomacal o somnolencia.

5 Las instrucciones impresas pueden advertir adicionalmente al paciente que la administración de la composición con alimentos da como resultado una reducción de la probabilidad de efectos adversos. Las instrucciones impresas pueden advertir al paciente tomar la composición substancialmente al mismo tiempo que el consumo de alimentos. Las instrucciones impresas pueden advertir al paciente tomar la composición inmediatamente después del consumo de alimentos hasta 1 hora después de dicho consumo. Las instrucciones impresas pueden advertir al paciente tomar  
10 la composición con una comida.

Las instrucciones impresas puede advertir al paciente tomar una o más cápsulas tres veces al día.

15 También se divulga pirfenidona para proporcionar terapia de pirfenidona a un paciente, que comprende proporcionar una dosis terapéutica de pirfenidona al paciente, y advertir al paciente de que el consumo de la pirfenidona con alimentos puede reducir la incidencia de efectos adversos resultantes de la terapia de pirfenidona.

También se divulga pirfenidona para proporcionar terapia de pirfenidona a un paciente, que comprende proporcionar una dosis terapéutica de pirfenidona al paciente; y advertir al paciente de que el consumo de la pirfenidona con  
20 alimentos reduce la concentración plasmática máxima media de pirfenidona.

Se puede advertir al paciente de que consumir 801 mg de pirfenidona con alimentos reduce la concentración plasmática máxima media de pirfenidona desde 15724 ng/ml a 7874 ng/ml en comparación con el consumo de pirfenidona sin alimentos. Además, se puede advertir al paciente de que el consumo de 801 mg de pirfenidona con  
25 alimentos aumenta la semivida de absorción media de la pirfenidona desde 0,572 horas a 1,78 horas en comparación al consumo de pirfenidona sin alimentos. Se contempla que se pueda advertir al paciente por escrito o de forma oral, y que la información escrita puede estar contenida (por ejemplo) en una etiqueta, una etiqueta adherente, un prospecto del producto, información del producto, o ficha técnica.

### 30 **Breve descripción de los dibujos**

Las Figuras 1A y 1B son gráficos que resumen los datos farmacocinéticos de pacientes en ayunas y alimentados.

### 35 **Descripción detallada de la realización preferente**

Las reacciones o efectos adversos más comunes descritos durante la terapia de pirfenidona incluyen malestar gastrointestinal, náuseas, fatiga, somnolencia, mareos, cefalea, y erupción por fotosensibilidad. Muchos de estos efectos pueden interferir con las actividades diarias y la calidad de vida. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis, y normalmente se alivian después de la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia de  
40 pirfenidona. Es un descubrimiento nuevo que la administración de pirfenidona en o aproximadamente en el momento en que se consumen los alimentos, alivia efectos adversos asociados a la forma farmacéutica oral de pirfenidona en humanos.

Como se usa en el presente documento, las expresiones “efecto adverso” y “reacciones adversas” se refieren a cualquier cambio desfavorable, nocivo o patológico en un paciente que recibe la terapia de pirfenidona según indican los signos, síntomas, y/o anomalías de laboratorio clínicamente significativas que se producen en un paciente durante el periodo de tratamiento y de postratamiento, independientemente de la causa que se sospeche. Esta definición incluye lo siguiente: enfermedad intercurrente; lesiones; empeoramiento de afecciones preexistentes; efectos adversos que se producen como resultado de la retirada, abuso, o sobredosis del producto; y un cambio en  
50 una variable de laboratorio si el médico a cargo del tratamiento considera que es clínicamente significativo o si provocó (o debería haber provocado) que el médico clínico reduzca o suspenda el uso del producto o que inicie una terapia o procedimiento fuera de protocolo.

55 El término “pirfenidona” incluye sales de las mismas.

Como se usa en el presente documento, la expresión “con alimentos” se define como, en general, la condición de haber consumido alimentos durante el periodo de entre aproximadamente 1 hora antes de la administración de pirfenidona a aproximadamente 2 horas después de la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, el alimento es un alimento sólido con suficiente volumen y contenido de grasa como para que no se disuelva y absorba rápidamente en el estómago. Preferentemente, el alimento es una comida, como el desayuno, almuerzo, o cena. En algunas realizaciones, el alimento tiene por lo menos aproximadamente 100 calorías, aproximadamente 200 calorías, aproximadamente 250 calorías, aproximadamente 300 calorías, aproximadamente 400 calorías, aproximadamente 500 calorías, aproximadamente 600 calorías, aproximadamente 700 calorías, aproximadamente 800 calorías, aproximadamente 900 calorías, aproximadamente 1000 calorías, aproximadamente 1250 calorías,  
65 aproximadamente 1500 calorías.

Las expresiones “sin alimentos”, “en ayunas”, o “en un estómago vacío” se define como la condición de no haber consumido alimentos dentro del periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora antes de la administración de pirfenidona a aproximadamente 2 horas después de la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, no se ha consumido alimento durante aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas antes de la administración de pirfenidona.

Los términos “paciente” o “sujeto” se refieren a un paciente humano.

Los usos desvelados en el presente documento incluyen la administración de pirfenidona a un paciente con los alimentos. La pirfenidona se puede administrar en cualquier momento del día con alimentos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los alimentos se pueden consumir en cualquier momento durante el periodo entre aproximadamente 2 horas antes de la administración de pirfenidona a aproximadamente 2 horas después de la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, los alimentos pueden consumirse dentro del periodo de tiempo desde aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 10 minutos, o aproximadamente 5 minutos antes de la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, los alimentos pueden consumirse dentro del periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente una hora, aproximadamente 1,5 horas, o aproximadamente 2 horas después de la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, la administración de pirfenidona al paciente es inmediatamente después del consumo de alimentos (por ejemplo, dentro de aproximadamente 1 minuto después del consumo de alimentos) hasta aproximadamente 1 hora después del consumo de alimentos. En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra substancialmente al mismo tiempo que el consumo de alimentos.

De acuerdo con la invención, la toma diaria eficaz de pirfenidona es mayor de 1800 mg/día a 4000 mg por día. En algunas realizaciones, una toma diaria eficaz de pirfenidona está entre aproximadamente 2400 mg por día y aproximadamente 3600 mg por día. En algunas realizaciones, una toma diaria eficaz de pirfenidona es de aproximadamente 2403 mg/día.

En una realización, la pirfenidona se administra al sujeto en forma farmacéutica unitaria que comprende aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg de pirfenidona por unidad. En una realización, la pirfenidona se administra al sujeto en una forma farmacéutica unitaria que comprende aproximadamente 267 mg de pirfenidona por cápsula. En realizaciones preferentes, la forma farmacéutica unitaria es una cápsula.

La dosificación es de tres veces al día, con una o más unidades por dosis. En algunas realizaciones, cada dosis comprende uno, dos, tres o más formas de dosificación unitarias. En algunas realizaciones, una o más unidades se administran al sujeto tres veces al día. En algunas realizaciones, se administran tres veces al día 3 unidades. En algunas realizaciones, se administra la pirfenidona como dosis múltiples espaciadas a lo largo del día y cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona.

Como se usa en el presente documento, la expresión “forma farmacéutica unitaria”, se refiere a unidades adecuadas físicamente discretas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de pirfenidona calculada como una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es, por ejemplo, una píldora, cápsula, o comprimido. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es una cápsula. En algunas realizaciones, la cantidad de pirfenidona en una forma farmacéutica unitaria es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 900 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400. En una realización, la forma farmacéutica unitaria comprende aproximadamente 267 mg de pirfenidona y está en la forma de una cápsula. En algunas realizaciones, se administran al paciente dos o tres cápsulas tres veces al día, cada una de ellas comprendiendo aproximadamente 267 mg de pirfenidona (por ejemplo, hasta una toma diaria total de 2403 mg/día).

Los usos son para administrar una cantidad terapéuticamente aceptable de pirfenidona. Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad profilácticamente eficaz”, como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad de pirfenidona suficiente para tratar, mejorar, o prevenir la enfermedad o afección identificada, o para mostrar un efecto terapéutico, profiláctico, o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse por cualquier medio conocido en la técnica. En algunas realizaciones, la cantidad precisa eficaz para un sujeto puede depender del peso corporal, tamaño, y salud del sujeto; la naturaleza y el alcance de la afección; y el producto terapéutico o la combinación de productos terapéuticos seleccionados para la administración. Las cantidades terapéuticamente y profilácticamente eficaces para una situación dada se pueden determinar mediante la experimentación de rutina que está dentro de las habilidades y el juicio del médico clínico.

La cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de pirfenidona se puede estimar de forma inicial en ensayos de cultivo celular o en modelos animales, normalmente ratas, ratones, conejos, perros, o cerdos. El modelo animal puede también utilizarse para determinar el intervalo de concentración y vía de administración apropiados. Después, tal información se puede utilizar para determinar las dosis y vías de administración útiles en seres humanos.

La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, la DE<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y la DL<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéutico y tóxico es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación DE<sub>50</sub>/DL<sub>50</sub>. Son preferentes las composiciones farmacéuticas que muestran índices terapéuticos grandes. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas que muestran índices terapéuticos estrechos están también dentro del alcance de las realizaciones. Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y de estudios de animales, se pueden utilizar en la formulación de un intervalo de dosificación para el uso humano. La dosificación contenida en tales composiciones está preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen una DE<sub>50</sub> con poca o sin toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada, de la sensibilidad del paciente, y de la vía de administración.

De forma más específica, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) de pirfenidona pueden variar desde aproximadamente 65 µM a aproximadamente 115 µM, o de aproximadamente 75 µM a aproximadamente 105 µM, o de aproximadamente 85 µM a aproximadamente 95 µM, o de aproximadamente 85 µM a aproximadamente 90 µM, dependiendo de la vía de administración. En general, la toma diaria estará en el intervalo de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 10 g/día, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5 g/día, o de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3 g/día, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2 g/día, en dosis únicas, divididas o continuas, para un paciente que pesa entre aproximadamente 40 a aproximadamente 100 kg (cuyas dosis se deben ajustar para pacientes por encima o por debajo de este intervalo de peso, de forma particular para niños por debajo de los 40 kg). En general la toma diaria estará en el intervalo de aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. La toma diaria máxima de pirfenidona es 4 g/día.

Normalmente, el médico determinará la dosificación exacta, a la luz de los factores relacionados con el sujeto que necesita tratamiento. En general, la dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes de pirfenidona o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad de la patología, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de la administración, la combinación o combinaciones de fármaco, las sensibilidades de reacción, y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada se pueden administrar cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas, dependiendo de la semivida y de la tasa de eliminación de la formulación particular.

Las especificaciones para las formas de dosificación unitarias descritas en el presente documento dependen de la dosis particular empleada y el efecto a conseguir, y de la farmacodinamia asociada a la pirfenidona en el hospedador.

La disminución en la duración o el número de efectos adversos en un paciente que recibe la terapia de pirfenidona se puede evidenciar en cualquier forma adecuada. A ser posible, la administración oral de pirfenidona con alimentos da como resultado en una reducción de la frecuencia y/o gravedad de los efectos adversos como se evidencia por una revisión de efectos adversos después de la administración de pirfenidona en comparación con la administración de pirfenidona sin alimentos.

En algunas realizaciones, la pirfenidona se proporciona a un paciente en un envase asociado a una ficha técnica prescripción que advierte al paciente tomar la composición farmacéutica con los alimentos, y en algunas realizaciones advierte adicionalmente al paciente que tomar la composición con los alimentos da como resultado una reducción de la duración, probabilidad, y/o gravedad de efectos adversos asociados a la terapia de pirfenidona. En algunas realizaciones, la ficha técnica advierte al paciente tomar la composición con alimentos si se produce malestar estomacal y/o somnolencia.

Los usos puede incluir la identificación de un sujeto en riesgo de o que padece un efecto adverso asociado con la terapia de pirfenidona y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona con los alimentos. La expresión "en riesgo de o que padece" como se usa en el presente documento, se refiere a sujetos que han experimentado de forma previa, o lo están experimentando actualmente, o que tienen una alta probabilidad de experimentar un efecto adverso asociado a la terapia de pirfenidona. Son conocidos en la técnica los métodos para la identificación de un sujeto en riesgo de o que padece tales efectos adversos.

Los usos divulgados incluyen la identificación de un paciente que podría beneficiarse de los usos divulgados en el presente documento. Los usos divulgados en el presente documento incluyen la identificación de un sujeto que ha experimentado o está experimentando un efecto adverso, tal como síntomas gastrointestinales, somnolencia, y/o cefalea, después de la administración de pirfenidona. La identificación de tales sujetos se puede lograr por cualquier medio que indique una persona que puede beneficiarse de los métodos descritos en el presente documento, por ejemplo, mediante el diagnóstico clínicos, pruebas de laboratorio, o cualquier otro medio conocido para un experto en la materia, incluyendo cualquier combinación de medios para la identificación.

Se apreciará que los usos descritos en el presente documento incluyen la prevención, el alivio, y/o la reducción al mínimo de la duración y/o gravedad de los efectos adversos asociados a la terapia de pirfenidona.

Los usos divulgados en el presente documento pueden como resultado en una reducción de la probabilidad de náuseas en pacientes que reciben la terapia de pirfenidona con alimentos (alimentados) en comparación con pacientes que reciben la terapia de pirfenidona sin alimentos (en ayunas). Preferentemente, la probabilidad de náuseas de una población alimentada se reduce en por lo menos aproximadamente el 25 % con respecto a la probabilidad de náuseas de una población en ayunas; más preferentemente, la probabilidad de náuseas se reduce en por lo menos el 30 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos el 33 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos el 40 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos el 50 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos el 60 %; incluso más preferentemente, se reduce en por lo menos el 70 %; y muy preferentemente, se reduce en por lo menos el 75 %. La probabilidad de náuseas se puede medir por cualquier medio reproducible de medición.

Los usos divulgados en el presente documento pueden dar como resultado una reducción de la probabilidad de somnolencia en pacientes que reciben la terapia de pirfenidona con alimentos (alimentados) en comparación con pacientes que reciben la terapia de pirfenidona sin alimentos (en ayunas). Preferentemente, la probabilidad de somnolencia de una población alimentada se reduce en por lo menos aproximadamente el 25 % con respecto a la probabilidad de somnolencia de una población en ayunas; más preferentemente, la probabilidad de somnolencia se reduce en por lo menos aproximadamente el 30 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 33 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 40 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 50 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 60 %; incluso más preferentemente, se reduce en por lo menos el 70 %; y muy preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 75 %. La probabilidad de somnolencia se puede medir por cualquier medio de medición reproducible.

Los usos divulgados en el presente documento pueden dar como resultado una reducción de la probabilidad de cefalea en pacientes que reciben la terapia de pirfenidona con alimentos (alimentados) en comparación con pacientes que reciben la terapia de pirfenidona sin alimentos (en ayunas). Preferentemente, la probabilidad de cefalea de una población alimentada se reduce en por lo menos aproximadamente el 25 % con respecto a la probabilidad de cefalea de una población en ayunas; más preferentemente, la probabilidad de cefalea se reduce en por lo menos aproximadamente el 30 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 33 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 40 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 50 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 60 %; incluso más preferentemente, se reduce en por lo menos el 70 %; y muy preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 75 %. La probabilidad de cefalea puede medirse por cualquier medio de medición reproducible.

Los usos divulgados en el presente documento pueden dar como resultado una reducción de la probabilidad de mareos en pacientes que reciben la terapia de pirfenidona con alimentos (alimentados) en comparación con pacientes que reciben la terapia de pirfenidona sin alimentos (en ayunas). Preferentemente, la probabilidad de mareos de una población alimentada se reduce en por lo menos aproximadamente el 25 % en comparación con la probabilidad de mareos de una población en ayunas; más preferentemente, la probabilidad de mareos se reduce en por lo menos aproximadamente el 30 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 33 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 40 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 50 %; más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 60 %; incluso más preferentemente, se reduce en por lo menos el 70 %; y más preferentemente, se reduce en por lo menos aproximadamente el 75 %. La probabilidad de mareos puede medirse por cualquier medio de medición reproducible.

Como se describe en cualquier sitio en el presente documento, si se desea la pirfenidona puede formularse en composiciones farmacéuticas, y puede administrarse por cualquier vía que permita el tratamiento de la enfermedad o afección. Una vía preferente de administración es la administración oral. La administración puede tomar la forma de administración de dosis única, o la pirfenidona se puede administrar durante un periodo de tiempo, ya sea en dosis divididas o en una formulación o método de administración de liberación continua (por ejemplo, una bomba). Como sea que la pirfenidona se administre a un sujeto, la cantidad administrada y la vía de administración elegidas deben seleccionarse para permitir el tratamiento eficaz de la afección patológica.

#### Composiciones farmacéuticas

Aunque es posible que la pirfenidona se administre sola, puede ser preferente formular la pirfenidona como composiciones farmacéuticas. Como tales, se proporcionan en el presente documento las composiciones farmacéuticas útiles en los usos de la invención. Más particularmente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser útiles, entre otros, para el tratamiento o la prevención de la neutropenia. Una composición farmacéutica es cualquier composición que puede ser administrada *in vitro* o *in vivo* o ambos a un sujeto con el fin de tratar o mejorar una afección. Una composición farmacéutica se puede administrar *in vivo*. Un mamífero incluye cualquier mamífero, tal como a modo de ejemplo no limitante, ganado, cerdos, ovejas, cabras, caballos, camellos, búfalos, gatos, perros, ratas, ratones, y seres humanos. Un sujeto altamente preferente es un ser humano.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como transportadores, disolventes, estabilizantes, adyuvantes, diluyentes, etc., dependiendo del modo particular de administración y de la forma farmacéutica. En general, las composiciones farmacéuticas deben formularse para lograr un pH fisiológicamente compatible, y puede variar desde un pH de aproximadamente 3 hasta un pH de aproximadamente 11, preferentemente aproximadamente pH 3 hasta aproximadamente pH 7, dependiendo de la formulación y de la vía de administración. Puede ser preferente que el pH se ajuste a un intervalo desde aproximadamente pH 5,0 hasta aproximadamente pH 8. De forma más particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de pirfenidona, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De forma opcional, las composiciones farmacéuticas pueden comprender una combinación de pirfenidona y un segundo principio activo útil en el tratamiento o la prevención de la enfermedad o afección que se trata.

Las formulaciones, por ejemplo, para la administración parenteral u oral, son más normalmente sólidas, soluciones líquidas, emulsiones, o suspensiones, mientras que las formulaciones inhalables para la administración pulmonar en general son líquidos, o polvos, siendo en general preferentes las formulaciones en polvo. Una composición farmacéutica preferente puede también formularse como un sólido liofilizado que se reconstituye antes de la administración con un disolvente fisiológicamente compatible. Las composiciones farmacéuticas alternativas pueden formularse como jarabes, cremas, pomadas, comprimidos, cápsulas y similares.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente para la administración de un agente farmacéutico, tales como los compuestos descritos en el presente documento. La expresión se refiere a cualquier excipiente farmacéutico que puede administrarse sin toxicidad excesiva. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, ingredientes inactivos tales como disgregantes, aglutinantes, rellenos y lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la composición particular que se administra, así como por el método particular utilizado para administrar la composición. Por consiguiente, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Los excipientes adecuados pueden moléculas transportadoras que incluyen macromoléculas grandes, lentamente metabolizadas tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, y partículas de virus inactivos. Otros excipientes ejemplares incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes quelantes como EDTA; carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmilcelulosa, ácido esteárico; líquidos tales como aceites, agua, solución salina, glicerol y etanol; agentes de humectación o emulsionantes; sustancias que tamponan pH; y similares. Los liposomas están también incluidos dentro de la definición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los disgregantes incluyen, por ejemplo, agar-agar, alginas, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa, celulosa, arcillas, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona, gomas, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilcelulosa, glicolato de sodio de almidón, y almidón.

Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y polivinilpirrolidona.

Los rellenos incluyen, por ejemplo, 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 lubricantes incluyen, por ejemplo, agar, estearato de calcio, oleato de etilo, laurato de etilo, glicerina, gliceril palmitostearato, 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 zinc.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se pretenden para uso oral por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones no acuosas, gránulos o polvos dispersables (incluyendo partículas micronizadas o nanopartículas), emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones que se pretenden para uso oral pueden prepararse de acuerdo a cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados particularmente para su uso en conjunción con comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosas, carbonato de sodio o calcio, lactosa, fosfato de sodio o calcio, agentes disgregantes, como la povidona reticulada, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como povidona, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Los comprimidos pueden no estar revestidos o pueden revestirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desagregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestereato de glicerilo solo o con una cera. Para los expertos en la investigación y fabricación farmacéutica, es de conocimiento general que las formulaciones en comprimidos permiten adiciones generosas de ingredientes inactivos incluyendo excipientes y sustancias de revestimiento, y un alto porcentaje de rellenos. Sin embargo, la adición de ingredientes inactivos puede limitar la cantidad de ingredientes activos portados en cada comprimido.

Las formulaciones para el uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina dura en las cuales el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo celulosas, lactosa, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las cuales el principio activo se mezcla con un medio no acuoso u oleoso, tal como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las cápsulas pueden permitir la inclusión de una mayor cantidad de aglutinantes, en vez de rellenos como se usa más en los comprimidos. En una realización la carcasa de la cápsula se puede hacer de gelatina dura. En diversas realizaciones, la carcasa puede ser transparente u opaca, blanca o con color. En una realización, la cápsula es de tamaño 1. En realizaciones alternativas pueden adoptarse otros tamaños. Los beneficios de usar cápsulas incluyen su forma afinada, que los hace fáciles de tragar y su capacidad de enmascarar de manera eficaz el sabor y/u olor desagradable asociado a la pifrenidona, dando como resultado la mayor satisfacción del paciente y el mayor cumplimiento del paciente con los regímenes de dosificación de la terapia de pifrenidona.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones que comprenden pifrenidona en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de una suspensión.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión mediante la adición de excipientes adecuados.

Los excipientes adecuados para uso en relación con las suspensiones incluyen agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma arábiga, agentes de dispersión o de humectación como una fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido alquilenos con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial obtenido de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno); y agentes espesantes, tales como carbómero, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes tales como el ácido acético, metil y/o n-propil p-hidroxi-benzoato; uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como la sacarosa o la sacarina.

Las composiciones farmacéuticas pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como el aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán; y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión puede también contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden también contener un agente demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

De forma adicional, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una emulsión acuosa o suspensión oleaginosa inyectable estéril. Esta emulsión o suspensión puede formularse se acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,2-propanodiol.

La preparación inyectable estéril puede también prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear aceites estériles fijos como un disolvente o medio de suspensión. Para este

propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden utilizarse asimismo ácidos grasos como el ácido oleico.

Para obtener una forma de dosis de una composición farmacéutica soluble en agua estable, la pirfenidona se puede disolver en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como solución 0,3 M de ácido succínico, o  
5 más preferentemente, ácido cítrico. La pirfenidona puede disolverse en un codisolvente o combinación de codisolventes adecuados. Los ejemplos de codisolventes adecuados incluyen alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares en concentraciones que varían de aproximadamente 0 a aproximadamente el 60 % del volumen total. En una realización, la pirfenidona se disuelve en DMSO y se diluye con agua.

10 La composición farmacéutica puede también estar en forma de una solución de pirfenidona en un vehículo acuoso apropiado, tal como agua o solución salina isotónica o solución de dextrosa. También están incluidos en la definición de pirfenidona compuestos que se han modificado mediante sustituciones o adiciones a la pirfenidona de restos químicos o bioquímicos que los hacen más adecuados para su suministro (por ejemplo, aumento de solubilidad, bioactividad, palatabilidad, disminución de reacciones adversas, etc.), por ejemplo mediante esterificación,  
15 glicosilación, PEGilación, etc.

En una realización preferente, la pirfenidona se puede formular para administración oral en una formulación a base de lípidos adecuada para compuestos de baja solubilidad. En general, las formulaciones a base de lípidos pueden potenciar la biodisponibilidad oral de la pirfenidona.

20 Como tal, una composición farmacéuticamente preferente comprende una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de pirfenidona, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente de ácidos grasos de cadena media o ésteres de propilenglicol de los mismos (por ejemplo, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos comestibles tales como ácidos grasos caprílico y cáprico) y tensoactivos farmacéuticamente aceptables tales como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40.

En una realización alternativa preferente, se pueden agregar ciclodextrinas como potenciadores de la solubilidad acuosa. Las ciclodextrinas preferentes incluyen derivados hidroxipropil, hidroxietil, glucosil, maltosil y maltotriosil de [alfa]-, [beta]-, y [gamma]-ciclodextrina. Un potenciador ciclodextrina de la solubilidad particularmente preferente es hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina (BPBC), que se puede agregar a cualquiera de las composiciones descritas  
30 anteriormente para mejorar adicionalmente las características de solubilidad acuosa de la pirfenidona. En una realización, la composición comprende aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % de hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina, más preferentemente el 1 % a aproximadamente el 15 % de hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina, e incluso más preferentemente del 2,5 % a aproximadamente el 10 % de hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina. La cantidad de potenciador de la solubilidad empleado dependerá de la cantidad de pirfenidona en la composición.

Una composición farmacéutica contiene preferentemente una cantidad total de pirfenidona suficiente para lograr un efecto terapéutico previsto. Las cantidades totales de pirfenidona que se pueden combinar con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica unitaria, variarán dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones están formuladas de modo que se  
40 administra una toma diaria de entre 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día de pirfenidona a un sujeto que recibe las composiciones.

En una realización, se proporciona la composición en forma de una cápsula en la que en peso, el 2-10 % de la cápsula es disgregante, el 2-30 % es aglutinante, el 2-30 % es relleno, y el 0,3-0,8 % es lubricante. Se puede incluir de forma adecuada una multitud de sustancias como disgregante, aglutinante, relleno, y lubricante. Un ejemplo es utilizar estearato de magnesio como lubricante, celulosa microcristalina como aglutinante, y croscarmelosa como disgregante. En una realización, la formulación en cápsula además incluye povidona. En peso, la povidona puede constituir el 1-4 % de la cápsula. Por ejemplo, en una realización de la invención, la composición se formula como  
50 una cápsula que comprende el 82,15 % de pirfenidona, el 8,15 % de croscarmelosa de sodio, el 7,38 % de celulosa microcristalina, el 1,85 % de povidona, USP, EP, y el 0,46 % de estearato de magnesio.

## Ejemplos

55 EJEMPLO de referencia 1

### ESTUDIO DE DOSIS ÚNICA

Se diseñó un estudio para evaluar el efecto de los alimentos, antiácidos, y alimentos tomados con antiácidos sobre los efectos adversos asociados al uso de pirfenidona. La prueba se condujo como un estudio aleatorio, abierto, de cuatro tratamientos cruzados, con una dosis única para cada periodo de tratamiento y un periodo de lavado de 2 días entre los tratamientos del estudio. Se inscribieron 16 adultos sanos entre los 50 y 79 años de edad que tenían índices de masa corporal entre 18 y 30 (inclusive) y completaron los 4 grupos de tratamiento. Los grupos de tratamiento fueron los siguientes:

65 A) pirfenidona sola (en ayunas);

- B) pirfenidona dentro de 1 minuto después de una dosis de antiácido (20 ml Mylanta® Maximum Strength Liquid) (en ayunas + antiácido);  
 C) pirfenidona 5 minutos después de terminar una comida estándar (alimentado); y  
 D) pirfenidona 5 minutos después de terminar una comida estándar, después, dentro de 1 minuto, seguido por una dosis de antiácido (alimentado + antiácido).

Todos los sujetos ingresaron en el centro médico para la evaluación clínica el día antes de recibir la primera dosis de la medicación de estudio, y permanecieron confinados durante 13 días. Después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas (h), los sujetos se asignaron al azar a una de las 4 secuencias de tratamiento descritas anteriormente. Cada dosis de pirfenidona (3 x cápsulas de 267 mg) se administró por vía oral con 240 ml de agua a temperatura ambiente en los días 1, 4, 7, y 10 por la mañana, seguido de un ayuno nocturno de al menos 10 horas. El periodo de lavado entre los tratamientos fue de 2 días. Una comida estándar consistió de 2 huevos fritos, 2 tiras de tocino, 2 rebanadas de pan tostado, 2 porciones de mantequilla, patatas fritas (113,40 g), y leche entera (226,80 g).

En cada día de estudio, se revisaron los efectos adversos con los pacientes como sigue. Antes de la administración de la primera dosis del fármaco del estudio, el personal del lugar del estudio apuntó la ocurrencia y la naturaleza de la(s) afección(es) médicas de cada sujeto. Durante el experimento, el personal del lugar del estudio apuntó otra vez cualquier cambio en la(s) afección(es) u ocurrencia y naturaleza de cualquier efecto adverso. La gravedad de los efectos adversos se calificó basado en los Criterios Comunes de Toxicidad Modificados y se determinó la relación del fármaco del estudio con el efecto adverso.

De los sujetos que recibieron la terapia de pirfenidona sin alimentos, 9 (o el 56,3 %) experimentaron un efecto adverso. De los sujetos que recibieron la terapia de pirfenidona dentro de 1 minuto después de una dosis de antiácido, 9 (el 56,3 %) experimentaron un efecto adverso. En comparación, de los sujetos que recibieron la terapia de pirfenidona con alimentos, 5 (el 31,3 %) experimentaron un efecto adverso, y 4 (el 25 %) sujetos que recibieron la terapia de pirfenidona con alimentos y antiácido experimentaron un efecto adverso. En total, 12 sujetos (el 75 %) tuvieron al menos 1 efecto adverso. En 8 de estos 12 sujetos (el 75 %), los efectos adversos fueron leves. Los efectos adversos más comunes fueron náuseas (7 de 16 o el 44 %), mareos (6 de 16 o el 38 %), y somnolencia (4 de 16 o el 25 %).

De 7 sujetos que informaron náuseas, 5 de 16 (el 31 %) estaban en ayunas en comparación con solo 2 de 16 (el 13 %) sujetos alimentados. De 5 sujetos que informaron mareos, 4 de 16 (el 25 %) estaban en ayunas, mientras que solo 1 de 16 (el 6 %) estaba alimentado. De 3 sujetos que informaron somnolencia, 2 de 16 (el 13 %) estaban en ayunas y 1 de 16 (el 6 %) estaba alimentado. De 3 sujetos que informaron cefaleas, 2 de 16 (el 13 %) estaban en ayunas y 1 de 16 (el 6 %) estaba alimentado. Los datos farmacocinéticos de los pacientes alimentados y en ayunas se resumen en las Figuras 1A y 1B.

EJEMPLO de referencia 2

#### ESTUDIO DE DOSIS MÚLTIPLE

Se diseñó un segundo estudio para examinar las incidencias de efectos adversos en dosis diarias múltiples ascendentes de pirfenidona. La prueba se condujo como un estudio abierto de aumento de dosis sin periodo de lavado entre aumentos de dosis. Se inscribieron 25 adultos sanos entre las edades de 45 y 79 (inclusive) que tenían índices de masa corporal entre 18 y 30 (inclusive). 22 adultos completaron el tratamiento. Cada voluntario recibió de 801 mg/día a 4005 mg/día de pirfenidona dividido en tres dosis iguales como sigue:

- Días 1-2: 1 cápsula tres veces al día (TAD) (801 mg de dosis diaria total (DDT))
- Día 3: 1 cápsula por la mañana (~08:00) (267 mg DDT)
- Días 4-5: 2 cápsulas TAD (1602 mg DDT)
- Día 6: 2 cápsulas por la mañana (534 mg DDT)
- Días 7-8: 3 cápsulas TAD (2403 mg DDT)
- Día 9: 3 cápsulas por la mañana (801 mg DDT)
- Días 10-11: 4 cápsulas TAD (3204 mg DDT)
- Día 12: 4 cápsulas por la mañana (1068 mg DDT)
- Días 13-14: 5 cápsulas TAD (4005 mg DDT)
- Día 15: 5 cápsulas por la mañana (1335 mg DDT)

Todos los sujetos se ingresaron en el centro médico para la evaluación clínica el día antes de la primera dosis de la medicación del estudio y permanecieron confinados durante 17 días. Cada sujeto recibió todos los niveles de dosis del fármaco del estudio a menos que los efectos adversos o el juicio clínico del médico de la prueba impidieran la continuación del tratamiento. Todas las dosis se tomaron con 240 ml de agua a temperatura ambiente y con alimentos (excluyendo jugo de pomelo). Las dosis TAD fueron de ~0800, ~1200, y ~1800.

23 (el 92 %) de todos los sujetos tuvieron al menos un efecto adverso. En 22 de estos 23 sujetos (el 96 %), los

efectos adversos fueron leves. Los efectos adversos más comunes fueron las náuseas (9 de 25 o el 36 %), cefalea (7 de 25 o el 28 %), y somnolencia (8 de 25 o el 32 %).

También se divulgan en el presente documento los usos de acuerdo con los siguientes párrafos numerados.

- 5 1. Pirfenidona para su uso en un método para la reducción de efectos adversos en un paciente que recibe terapia de pirfenidona que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica con alimentos, en la que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona, y en la que la administración comprende proporcionar al paciente más de 1800 mg/día de pirfenidona.
- 10 2. La pirfenidona para uso del párrafo 1, en el que el paciente es un ser humano.
3. La pirfenidona para su uso de los párrafos 1 o 2, en los que la administración comprende administrar la composición farmacéutica por vía oral.
4. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-3, en los que la administración al paciente se produce entre los 30 minutos antes y las 2 horas después de consumir alimentos.
- 15 5. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-4, en los que la administración al paciente es sustancialmente al mismo tiempo que el consumo de alimentos.
6. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-5, en los que la administración al paciente es inmediatamente antes del consumo de alimentos hasta 1 hora después de dicho consumo.
7. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-6, en los que la administración con alimentos comprende administrar pirfenidona con una comida.
- 20 8. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-7, en los que la administración comprende proporcionar una forma farmacéutica unitaria que comprende pirfenidona.
9. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-8, en los que la administración comprende proporcionar un comprimido o cápsula, en los que el comprimido o cápsula comprende pirfenidona.
- 25 10. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-9, en los que la administración comprende proporcionar al paciente uno o más comprimidos o cápsulas que comprenden pirfenidona una o más veces al día.
11. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-10, en los que la administración comprende proporcionar al sujeto una o más cápsulas que comprenden pirfenidona dos veces al día.
- 30 12. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-11, en los que la administración comprende proporcionar al sujeto una o más cápsulas que comprenden pirfenidona tres veces al día.
13. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-12, en los que la administración comprende proporcionar una forma farmacéutica unitaria de pirfenidona, en la que la unidad farmacéutica unitaria comprende aproximadamente 100 a aproximadamente 400 miligramos de pirfenidona por unidad.
- 35 14. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-13, en los que la administración comprende proporcionar una forma farmacéutica unitaria de pirfenidona, en la que la forma farmacéutica unitaria comprende aproximadamente 267 miligramos de pirfenidona por unidad.
15. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-14, en los que la administración comprende proporcionar al paciente desde aproximadamente 2000 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día de pirfenidona.
- 40 16. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-15, en los que la administración comprende proporcionar al paciente desde aproximadamente 2200 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día de pirfenidona.
17. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-16, en los que la administración comprende proporcionar al paciente desde aproximadamente 2400 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día de pirfenidona.
- 45 18. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-17, en los que la administración comprende proporcionar al paciente aproximadamente 2403 mg/día de pirfenidona.
19. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-18, que comprende adicionalmente advertir al paciente de que la administración de la composición farmacéutica con alimentos da como resultado una reducción en la probabilidad de efectos adversos.
20. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-19, en los que la administración comprende proporcionar al paciente dicha composición farmacéutica en un envase asociado a una etiqueta impresa, que advierte al paciente que la composición farmacéutica es para administrarse con alimentos.
- 50 21. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-20, en los que el efecto adverso es náusea.
22. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-20, en los que el efecto adverso es somnolencia.
23. La pirfenidona para su uso de uno cualquiera de los párrafos 1-20, en los que el efecto adverso es cefalea.
- 55 24. Un kit que comprende una composición farmacéutica, una ficha técnica, y un envase, en el que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona.
25. El kit del párrafo 24, en el que la ficha técnica advierte al paciente tomar la composición farmacéutica con alimentos.
26. El kit de cualquiera de los párrafos 24 o 25, en los que un comprimido o cápsula comprende la composición.
- 60 27. El kit del párrafo 26, en el que la ficha técnica advierte al paciente tomar uno o más de los comprimidos o cápsulas una o más veces al día.
28. El kit de uno cualquiera de los párrafos 24-27, en los que la composición comprende una forma farmacéutica unitaria que comprende desde aproximadamente 100 a aproximadamente 400 miligramos de pirfenidona por unidad.
- 65 29. Pirfenidona para su uso en un método para proporcionar a un paciente terapia de pirfenidona, que comprende; proporcionar una dosis terapéutica de pirfenidona al paciente; y advertir al paciente tomar la

pirfenidona con alimentos.

30. Pirfenidona para su uso en un método para proporcionar a un paciente terapia de pirfenidona, que comprende: proporcionar al paciente una dosis terapéutica de pirfenidona; y advertir al paciente de que el consumo de pirfenidona con alimentos puede reducir la incidencia de efectos adversos resultantes de la terapia con pirfenidona.

5 31. Pirfenidona para su uso en un método para proporcionar a un paciente terapia de pirfenidona, que comprende: proporcionar una dosis terapéutica de pirfenidona al paciente; y advertir al paciente de que el consumo de pirfenidona con alimentos reduce la concentración plasmática máxima media de pirfenidona.

10 32. La pirfenidona para su uso del párrafo 31, que comprende adicionalmente advertir al paciente de que el consumo de 801 mg de pirfenidona con alimentos reduce la concentración plasmática máxima media de pirfenidona desde 15724 ng/ml a 7874 ng/ml, en comparación con el consumo de pirfenidona sin alimentos.

33. La pirfenidona para su uso del párrafo 31, que comprende adicionalmente advertir al paciente de que el consumo de 801 mg de pirfenidona con alimentos aumenta la semivida de absorción media de la pirfenidona desde 0,572 horas a 1,78 horas, en comparación con el consumo de pirfenidona sin alimentos.

15 34. La pirfenidona para su uso del párrafo 31, en el que se advierte al paciente por escrito.

35. La pirfenidona para su uso del párrafo 31, en el que se advierte al paciente de forma oral.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Pirfenidona, incluyendo sales de la misma, para su uso en la reducción de mareos en un paciente que recibe terapia de pirfenidona, en donde la pirfenidona o sal es para la administración con alimentos, en donde la administración comprende proporcionar al sujeto más de 1800 mg/día hasta 4000 mg/día, en donde se administran al sujeto una o más formas de dosificación unitarias tres veces al día.
- 10 2. Uso de pirfenidona o una sal de la misma en la fabricación de un medicamento para reducir mareos en un paciente que recibe terapia de pirfenidona, en donde el medicamento es para la administración con alimentos, en donde la administración comprende proporcionar al sujeto más de 1800 mg/día hasta 4000 mg/día, en donde se administran al sujeto una o más formas de dosificación unitarias tres veces al día.
- 15 3. La pirfenidona, la sal o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la pirfenidona, la sal o el medicamento son para la administración dentro de los 30, 15 o 5 minutos después del consumo de alimentos.
- 20 4. La pirfenidona, la sal o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la pirfenidona, la sal o el medicamento son para la administración dentro de los 30, 15 o 5 minutos antes del consumo de alimentos.
- 25 5. La pirfenidona, la sal o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la pirfenidona, la sal o el medicamento son para la administración al mismo tiempo que el consumo de alimentos.
- 30 6. La pirfenidona, la sal o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la pirfenidona, la sal o el medicamento son para la administración con una comida.
- 35 7. La pirfenidona, la sal o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 o 6, en donde la forma farmacéutica unitaria es una píldora, una cápsula o un comprimido.
- 40 8. La pirfenidona, la sal o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 o 6, en donde la forma farmacéutica unitaria comprende 267 mg de pirfenidona.
9. La pirfenidona, la sal o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde se administran tres formas de dosificación unitarias tres veces al día.
10. La pirfenidona, la sal o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el paciente que recibe terapia de pirfenidona tiene fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, glomerulosclerosis renal, cirrosis hepática, hipertrofia de próstata benigna, cicatrización hipertrófica, artritis reumatoidea, fibrosis pulmonar asociada al Síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP), o necesita la prevención o la eliminación de tejido cicatricial excesivo encontrado en fibrosis asociada a tejidos lesionados que incluyen el de pulmones, piel, articulaciones, riñones, glándulas prostáticas e hígados, o necesita un fármaco antifibrótico o necesita ralentizar o inhibir el agrandamiento progresivo de lesiones fibróticas o la prevención de la formación de nuevas lesiones fibróticas después de lesiones tisulares.

# Resultados: Resumen de farmacocinéticas

51

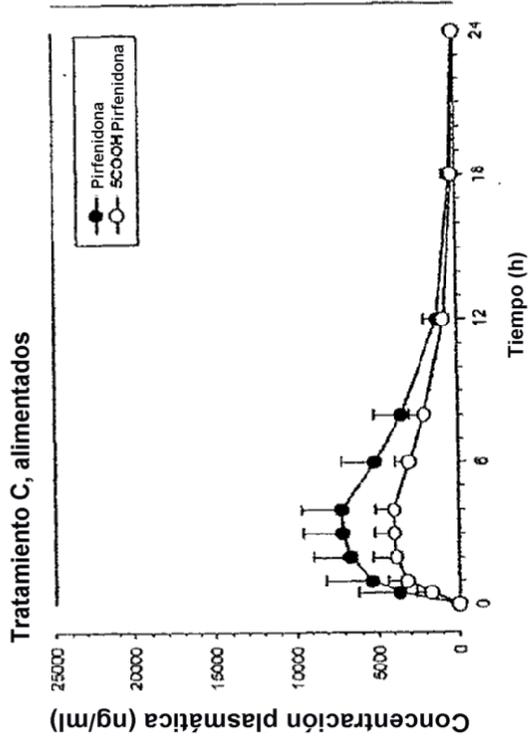


Figura 1B

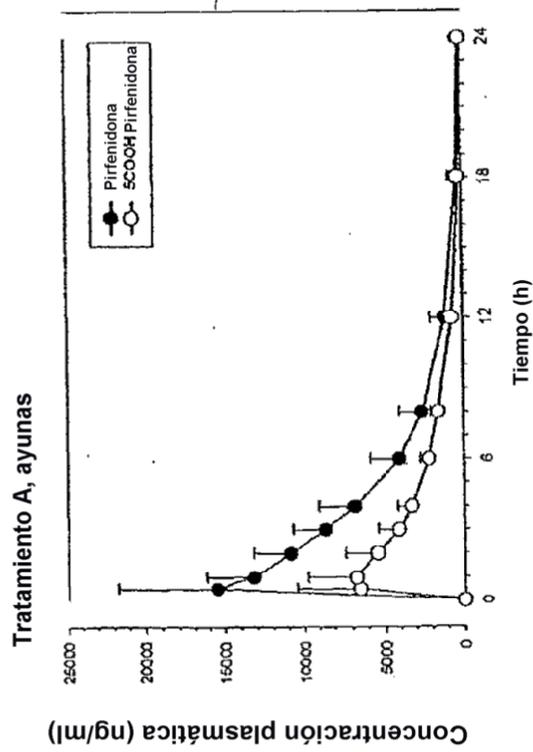


Figura 1A