

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 844**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4412** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007** **E 11002040 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** **EP 2338489**

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

30 Prioridad:

**18.12.2006 US 870593 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.09.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRADFORD, WILLIAMSON ZIEGLER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 581 844 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

Método para proporcionar una terapia de pirfenidona a un paciente

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense con número de serie 60/870.593, presentada el 18 de diciembre de 2006, cuya divulgación se ha incorporado por referencia en su totalidad.

10 **Antecedentes**

**Campo de la invención**

15 La invención se refiere a la pirfenidona para disminuir los sucesos adversos asociados a la terapia de pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona).

**Descripción del campo relacionado**

20 La pirfenidona es una molécula pequeña de medicamento cuyo nombre químico es 5-metil-1-fenil-2-(1 H)-piridona. Es una molécula sintética no peptídica con un peso molecular de 185,23 daltons. Sus elementos químicos están expresados como  $C_{12}H_{11}NO$ , y su estructura y síntesis son conocidas. La pirfenidona se fabrica comercialmente y está evaluada clínicamente como un medicamento antifibrótico de amplio espectro. Se han presentado actualmente varias solicitudes de nuevo medicamento en fase de investigación (IND) para pirfenidona en la U.S. Food and Drug Administration. Están en curso investigaciones en Fase II humana para fibrosis pulmonar, glomeruloesclerosis renal, y cirrosis hepática o han finalizado recientemente. Se han realizado otros estudios de Fase II que emplearon pirfenidona para tratar hipertrofia benigna de próstata, cicatrización hipertrófica (queloides), y artritis reumatoide.

30 La pirfenidona está siendo investigada por sus beneficios terapéuticos a pacientes que padecen afecciones de fibrosis tales como fibrosis pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática (IPF) asociadas al síndrome de Hermansky-Pudlak (BPS). También se está investigando la pirfenidona por su capacidad farmacológica para evitar o eliminar tejido excesivo de cicatriz hallado en fibrosis asociada a tejidos lesionados incluyendo pulmones, piel, articulaciones, riñones, glándula prostática, e 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 lesiones fibróticas, y evitar la formación de nuevas lesiones fibróticas después de lesiones de tejido.

35 Se entiende que un mecanismo por el cual la pirfenidona ejerce sus efectos terapéuticos es modulando las acciones de la citoquina. La pirfenidona es un inhibidor potente de citoquinas fibrogénicas y  $TNF-\alpha$ . Está bien documentado que la pirfenidona inhibe la biosíntesis o liberación excesiva de diversas citoquinas fibrogénicas tales como TGF- $\beta$ 1, bFGF, PDGF, y EGF. Zhang S et al., Australian and New England J Ophthalmology 26:S74-S76 (1998). Informes experimentales también muestran que la pirfenidona bloquea la síntesis y liberación de cantidades excesivas de  $TNF-\alpha$  desde macrófagos y otras células. Cain et al., Int'l J Immunopharmacology 20:685-695 (1998). Babovic-Vuksanovic et al. (2006) Neurology 67:1860-2, describen un ensayo clínico en Fase II de pirfenidona en adultos con neurofibromatosis tipo 1. Bowen et al (2003) Multiple Sclerosis 9:280-3, describen un estudio abierto de pirfenidona en pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple. Raghu et al (1999) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159: 1061-9, describe el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática con pirfenidona.

40 Como medicamento en investigación, la pirfenidona se proporciona en forma de comprimidos y cápsulas principalmente para administración oral. Se han probado y utilizado varias fórmulas en ensayos clínicos y otras investigaciones y experimentos. Las reacciones o eventos adversos más comunes asociados a la terapia de pirfenidona incluyen malestar gastrointestinal, náuseas, fatiga, somnolencia, vértigo, dolor de cabeza, y erupciones por fotosensibilidad. Varios 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 agravan cuando la pirfenidona se administra en estas dosis más elevadas.

55 Actualmente, los eventos adversos tras la administración de la pirfenidona se mitigan con la reducción o suspensión de la dosis de pirfenidona. En un reciente estudio, sobre acontecimientos adversos calificados de grado 2 o peor, la dosis se redujo de manera escalonada: de 9 comprimidos con 200 mg de pirfenidona por día a 6 comprimidos con 200 mg de pirfenidona por día y 6 comprimidos con 200 mg de pirfenidona por día a 3 comprimidos con 200 mg de pirfenidona por día. Azuma, A. et al., Am J Respir Crit Care Med 171:1040-47 (2005) ("Estudio de Azuma"). Más específicamente, si tras un período de 14 días de observación con dosis reducida, el acontecimiento adverso persistía o aumentaba, la dosis se reducía un escalón más -de 6 comprimidos por día a 3 comprimidos por día-. Si el acontecimiento adverso persistía o aumentaba a pesar de reducir la dosis a 3 comprimidos por día, la medicación en estudio se suspendía.

65 El estudio de Azuma revela un programa de titulación de dosis para todos los pacientes en el que los pacientes recibieron una dosis de 200 mg de pirfenidona tres veces al día durante los primeros dos días; luego una dosis de 400 mg de pirfenidona tres veces al día durante los siguientes dos días; y luego una dosis máxima de 600 mg de

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

## Resumen

La presente invención supera la necesidad clínica no cubierta proporcionando un esquema de escalada de dosis optimizado mejorado para la administración de pirfenidona, tal como se define en las reivindicaciones. El esquema de escalada de dosis de la presente invención proporciona pirfenidona en una cantidad tal que la dosis total máxima no se alcanza durante al menos una semana. La dosis total máxima de pirfenidona no se alcanza hasta alrededor del día 15 del tratamiento en la presente invención. La presente invención permite administrar una dosis máxima de 2403 mg de pirfenidona por día a un paciente y también reduce la incidencia de acontecimientos adversos asociados a la administración de pirfenidona mediante una adaptación más precisa de la escalada de dosis al desarrollo de tolerancia en el paciente. En realidad, se ha observado que incluso cuando la dosis aumenta usando el esquema de escalada de dosis descrito en el presente documento, disminuyen los acontecimientos adversos, tal como la somnolencia.

La presente invención proporciona pirfenidona para proporcionar un tratamiento con pirfenidona a un paciente que comprende proporcionar una dosis diaria inicial de pirfenidona al paciente en una primera cantidad durante la duración de un primer periodo de tiempo; proporcionar una segunda dosis diaria de pirfenidona al paciente en una segunda cantidad durante un segundo periodo de tiempo, y proporcionar una dosis diaria final de pirfenidona al paciente en una cantidad final durante un periodo de tiempo final tal como se define en las reivindicaciones, en el que el primero y el segundo periodo de tiempo totalizan 14 días.

En una realización, la primera cantidad es de aproximadamente 801 mg/día; la segunda cantidad es de aproximadamente 1602 mg/día; y la tercera cantidad es de aproximadamente 2403 mg/día. El primer periodo de tiempo es 7 días; el segundo periodo de tiempo es 7 días; y el tercer periodo de tiempo está en el intervalo entre aproximadamente 1 día hasta un número ilimitado de días. En realizaciones específicas, el tercer periodo de tiempo dura al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente un año, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 2 años, o más de dos años, al menos aproximadamente 3 años, al menos aproximadamente 4 años, al menos aproximadamente 5 años, o durante tanto tiempo como el tratamiento con pirfenidona sea necesario.

La presente invención proporciona también para su uso un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación de pirfenidona y compartimentos que separan las cantidades de dosificación de acuerdo a una dosis diaria de pirfenidona, como se define en las reivindicaciones. Ventajosamente, los compartimentos pueden ser colocados en columnas y en filas, aunque otras disposiciones son también contempladas.

En una realización ilustrativa, el envase iniciador comprende filas designando números de días y columnas separadas para el número de veces que una dosis de pirfenidona se toma cada día. En una realización, el envase iniciador puede comprender filas separadas para los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, y 14 con tres columnas separadas para tres cantidades de dosificación a tomar cada día. En una realización, cada uno de los tres compartimentos para los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 puede contener por separado una pastilla de 267 mg de pirfenidona y cada uno de los tres compartimentos para los días 8, 9, 10, 11, 12, 13, y 14 pueden contener dos pastillas de 267 mg de pirfenidona. En otra realización, cada panel contenido dentro del envase iniciador puede ser aproximadamente de la misma medida. El envase iniciador tiene compartimentos distribuidos de tal modo que un usuario del envase iniciador puede administrar la pirfenidona de acuerdo con el método de escalado de dosis enseñado por la presente invención.

También se contempla el uso de pirfenidona en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia de fibrosis que comprende administrar pirfenidona de acuerdo con un régimen de dosificación tal como se divulga en el presente documento.

## Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra una estructura de una parte de un envase iniciador para la primera semana de tratamiento.  
 La Fig. 2 muestra una estructura de una parte de un envase iniciador para la segunda semana de tratamiento.  
 La Fig. 3 muestra una estructura de una parte de un envase iniciador para la tercera semana de tratamiento.  
 La Fig. 4 muestra un envase iniciador con múltiples paneles que están plegados.  
 La Fig. 5 muestra un envase iniciador con múltiples paneles en una posición sin plegar.  
 La Fig. 6 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador para la primera semana de tratamiento.  
 La Fig. 7 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador para la segunda semana de tratamiento.  
 La Fig. 8 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador para la tercera semana de tratamiento.

La Fig. 9 muestra un envase iniciador con un material de cubierta que tiene tres contenedores diferentes de tal modo que un usuario pueda fácilmente deslizar un contenedor fuera del material de cubierta.

La Fig. 10 muestra un envase iniciador en donde un contenedor está sacado parcialmente fuera del material de cubierta.

La Fig. 11 muestra un contenedor que consta de un panel con una pluralidad de compartimentos para contener una cantidad de dosificación de pirfenidona.

La Fig. 12 muestra un contenedor en donde el panel ha sido sacado fuera del contenedor.

La Fig. 13 muestra un envase iniciador con material de cubierta teniendo al menos un panel circular conteniendo pirfenidona.

La Fig. 14 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador circular para la primera semana de tratamiento.

La Fig. 15 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador circular para la segunda semana de tratamiento.

La Fig. 16 muestra otra estructura de una parte de un envase iniciador circular para la tercera semana de tratamiento.

### Descripción detallada

La presente invención revela el uso de pirfenidona para proporcionar un tratamiento con pirfenidona a un paciente con un régimen de dosificación creciente, como se define en las reivindicaciones, que mitiga sucesos adversos asociados al uso de pirfenidona y que se considera que se adapta mejor al desarrollo de tolerancia a efectos potencialmente adversos del medicamento con incrementos en la dosificación. En una realización de la presente invención es pirfenidona para proporcionar un tratamiento con pirfenidona a un paciente que comprende proporcionar una dosis diaria inicial de pirfenidona al paciente en una primera cantidad durante la duración de un primer periodo de tiempo; proporcionar una segunda dosis diaria de pirfenidona al paciente en una segunda cantidad durante un segundo periodo de tiempo, y proporcionar una dosis diaria final de pirfenidona al paciente en una cantidad final durante un periodo de tiempo final tal como se define en las reivindicaciones, en el que el primero y el segundo periodo de tiempo totalizan 14 días.

Aunque la presente divulgación ilustra regímenes de escalado de dosis que tienen tres etapas, es también posible tener más etapas en el mismo periodo de tiempo, de tal forma que la dosificación aumente en etapas más pequeñas. Sin embargo, si se desea, cada dosis se puede aumentar más que la dosis anterior, o la dosis puede aumentar cada día, cada dos días, o cada tres o cuatro días, por ejemplo. Independientemente del tamaño de la etapa de escalado de dosis, se prefiere especialmente el uso de una dosis inicial y una dosis final en las cantidades descritas a continuación.

La primera cantidad está en el intervalo de 700 mg/día a 900 mg/día. En una realización está en el intervalo de 780 mg/día a aproximadamente 820 mg/día. En otra realización, la primera cantidad es de aproximadamente 801 mg/día.

La segunda cantidad está en el intervalo de 1500 mg/día a 1700 mg/día. En una realización, la segunda cantidad está en el intervalo de aproximadamente 1580 mg/día a 1620 mg/día. En otra realización, la segunda cantidad es de aproximadamente 1602 mg/día.

En una realización, la tercera cantidad está en el intervalo de aproximadamente 2300 mg/día a aproximadamente 2400 mg/día. En otra realización, la tercera cantidad está en el intervalo de aproximadamente 2380 mg/día a aproximadamente 2420 mg/día. En otra realización, la tercera cantidad es de aproximadamente 2403 mg/día.

El primer periodo de tiempo es de aproximadamente 7 días.

El segundo periodo de tiempo es de aproximadamente 7 días.

En una realización, el primer periodo de tiempo está en el intervalo entre aproximadamente 1 día y un número ilimitado de días. Preferiblemente, el periodo final de tiempo será sin embargo tan largo como deba ser la duración del tratamiento con pirfenidona.

En una realización de la presente invención, es pirfenidona que proporciona tratamiento con pirfenidona a un paciente tal como se define en las reivindicaciones comprendiendo proporcionar una dosificación inicial diaria de pirfenidona al paciente en una cantidad de 801 mg/día en el curso del día 1 al día 7; proporcionar una segunda dosificación diaria de pirfenidona al paciente en una cantidad de 1602 mg/día en el curso del día 8 al día 14; y proporcionar una dosificación final de pirfenidona al paciente en una cantidad de 2403 mg/día al comienzo del día 15 y continuar con la dosificación de 2403 mg/día cada día después del día 15.

Se administra al paciente una cápsula (una dosificación subdiaria) comprendiendo 257 mg de pirfenidona tres veces al día en el curso del día 1 al día 7, para proporcionar una dosificación diaria de 801 mg de pirfenidona; luego se administra al paciente dos cápsulas (una dosificación subdiaria) comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día en el curso del día 8 al día 14, para proporcionar una dosificación diaria de 1602 mg de pirfenidona; y luego se

administra al paciente tres cápsulas (una subdosificación diaria) comprendiendo 267 mg de pirfenidona tres veces al día en el día 15 y cada día a partir de entonces, para proporcionar una dosificación diaria de 2403 mg de pirfenidona donde la terapia continúa después del día 15.

- 5 En una realización, una cantidad de dosis de pirfenidona se toma con alimentos. En otra realización, se pide al paciente que tome la dosis de pirfenidona con alimentos.

10 En otra realización de la presente invención, la pirfenidona se proporciona en un envase de inicio que comprende pirfenidona tal como se define en las reivindicaciones. Los envases de inicio son un método relativamente fácil para singularizar, transportar, almacenar y finalmente dispensar medicamentos orales sólidos. Tales envases incluyen, por ejemplo, una pieza transparente plana de plástico provista de "blísteres" o protrusiones convexas configuradas en filas y columnas. Cada uno de los blísteres o protrusiones convexas tiene la medida para recibir una cantidad de dosificación singularizada del particular medicamento oral sólido a dispensar.

15 Normalmente, al menos una capa de soporte está unida a un lado receptor sólido del envase blíster. Esta capa es una barrera de baja fuerza de retención. Esta capa de baja fuerza de retención se estira a lo largo de las partes traseras de las ampollas y retiene las cantidades de dosificación oral singularizadas individualmente selladas en cada una de las ampollas.

20 El suministro de medicamentos de tales envases blíster es fácil de entender. El consumidor presiona hacia abajo sobre una ampolla desde el lado convexo de la ampolla. Tal presión carga directamente contra la cantidad de dosificación oral contenida en la ampolla. El medicamento sólido oral singularizado se fuerza entonces a través de la barrera de baja fuerza de retención. Esta barrera de baja fuerza de retención se rasga al menos parcialmente y se desprende. Durante este rasgado y desprendimiento parcial, la cantidad de dosificación oral singularizada queda parcialmente  
25 -pero normalmente no del todo- expulsada de su blíster individual. Preferiblemente, durante su expulsión parcial, el usuario recoge el medicamento oral sólido y lo consume tal como se le ha indicado. El resultado es un suministro seguro y estéril del medicamento en cantidades deseadas de dosis individuales del envase blíster.

30 El envase iniciador para su uso en la presente invención puede comprender diversas cantidades de dosificación de pirfenidona designadas en los blísteres u otros compartimentos individuales de tal modo que el paciente tomará la cantidad apropiada de dosis del medicamento cada día. El envase iniciador puede comprender muchas formas diferentes. Una realización del envase iniciador se muestra en las Figuras 1-3. La Figura 1 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la primera semana de terapia con pirfenidona. El envase iniciador (10) durante la primera semana del tratamiento puede comprender un panel (12) con una pluralidad  
35 de compartimentos (16) para contener una cantidad de dosis (18) de pirfenidona. Los compartimentos (16) se pueden colocar en modo de columna y fila como se ilustra, aunque se contemplan otras distribuciones, incluyendo tener todos los compartimentos distribuidos en una línea, o tenerlos distribuidos en un modo circular. En una realización donde el envase iniciador comprende columnas y filas, cada dosis diaria puede estar representada en una fila singular o una columna singular.

40 La Figura 2 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la segunda semana de terapia con pirfenidona. El envase iniciador (20) para la segunda semana del tratamiento puede comprender un panel (22) con una pluralidad de compartimentos (26) para contener una cantidad de dosificación (28) de pirfenidona. Los compartimentos (26) para la segunda semana de tratamiento se pueden crear para contener una mayor cantidad de pirfenidona que los compartimentos (16) para la primera semana de tratamiento. La cantidad de  
45 dosis (28) de pirfenidona para la segunda semana puede ser mayor que la cantidad de dosis (18) de la primera semana.

50 La Figura 3 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la tercera semana de terapia con pirfenidona. El envase iniciador (30) para la tercera semana de tratamiento puede comprender un panel (32) con una pluralidad de compartimentos (36) para contener una cantidad de dosificación (38) de pirfenidona. Los compartimentos (36) para la tercera semana de tratamiento se pueden crear para contener una mayor cantidad de pirfenidona que los compartimentos (26) para la segunda semana de tratamiento. La cantidad de dosificación (38) de pirfenidona para la tercera semana puede ser mayor que la cantidad de dosificación (28) de la  
55 segunda semana.

Aunque las Figuras 1-3 muestran un envase iniciador en el que un panel representa una semana de dosis, se contempla que un panel se puede construir para comprender más o menos compartimentos. Por ejemplo, un panel se puede construir para contener cantidades de dosificación para tres días de tratamiento. En otra realización, un panel  
60 se puede construir para contener cantidades de dosificación para seis días de tratamiento. En otra realización, un panel se puede construir para contener cantidades de dosificación para diez días de tratamiento. Cualquier número de días y dosis en un solo panel es contemplado por los inventores. Preferiblemente, el envase iniciador se puede diseñar de tal modo que el usuario se administre pirfenidona de acuerdo al esquema de escalada de dosis de la presente invención.

65 En una realización, el envase iniciador comprende paneles que dan cantidades de dosificación de pirfenidona para la

primera semana de tratamiento y la segunda semana de tratamiento. En otra realización, el envase iniciador además comprende un panel que da cantidades de dosificación de pirfenidona para la tercera semana de tratamiento. En otra realización, el envase iniciador comprende un panel o una inserción que da instrucciones a un paciente para administrarse la cantidad apropiada de dosis de pirfenidona.

En una realización, el envase iniciador puede comprender únicamente cantidades de dosificación para la primera semana de tratamiento y la segunda semana de tratamiento. Preferiblemente, tal envase iniciador puede comprender instrucciones para el paciente para administrarse la pirfenidona de un frasco para la terapia después de que la escalada de la dosis ha finalizado. Se contempla que el usuario del envase iniciador continuará la terapia con pastillas de pirfenidona de un frasco después de que la escalada de dosis se haya completado.

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

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

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

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

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

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

La Figura 8 muestra una porción de otro envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la tercera semana de terapia usando pirfenidona. El envase iniciador (80) para la tercera semana de tratamiento puede comprender un panel (82) con una pluralidad de compartimentos (86) para contener una cantidad de dosificación (88) de pirfenidona. Los compartimentos (86) para la tercera semana de tratamiento pueden ser creados para contener una cantidad mayor de pirfenidona que los compartimentos (76) para la segunda semana de tratamiento. La cantidad de

dosificación (88) de pirfenidona para la tercera semana puede ser mayor que la cantidad de dosificación (78) de la segunda semana. Adicionalmente, puede proporcionarse instrucciones sobre el envase iniciador (80) indicando el día y momento apropiados en el que deba administrarse la cantidad de dosificación debiera ser administrada (88).

- 5 En algunas realizaciones, el envase iniciador puede comprender un material de envase que tenga paneles separados, en el que al menos un panel comprende una pluralidad de compartimentos para contener una cantidad de dosis de pirfenidona. En algunas realizaciones, el panel se puede incluir dentro de un contenedor con superficies externas planas de tal modo que el contenedor se puede deslizar fácilmente hacia dentro y hacia fuera del material de envase. La Figura 9 muestra un envase iniciador (90) con un material de envase (98) que tiene tres contenedores diferentes (92, 94, 96) de tal modo que un usuario puede fácilmente deslizarlo hacia dentro y hacia fuera del material de envase (98). En una realización, cada contenedor puede comprender un panel que comprende una pluralidad de compartimentos que contienen una cantidad de dosificación de pirfenidona. En algunas realizaciones, los paneles pueden comprender además instrucciones o indicaciones de modo que el usuario puede administrarse pirfenidona de acuerdo al esquema de escalada de dosis. En algunas realizaciones, se puede proporcionar por separado un panel para proporcionar instrucciones o indicaciones sobre cómo usar el medicamento. En algunas realizaciones, las instrucciones o indicaciones se pueden proporcionar en uno o más de los contenedores (92, 94, 96).

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

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

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

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

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

- La Figura 14 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la primera semana de terapia usando pirfenidona. El envase iniciador (140) para la primera semana de tratamiento puede comprender un panel circular (142) con una pluralidad de compartimentos (146) para contener una cantidad de dosificación (148) de pirfenidona. Los compartimentos (146) pueden estar colocados de modo que se extiendan

radialmente desde el centro del panel (142). El panel (142) puede comprender indicaciones informando al paciente qué dosis administrarse en el momento apropiado.

La Figura 15 muestra una porción de un envase iniciador comprendiendo cantidades de dosificación para la segunda semana de terapia usando pirfenidona. El envase iniciador (150) para la segunda semana de tratamiento puede comprender un panel (152) con una pluralidad de compartimentos (156) para contener una cantidad de dosificación (158) de pirfenidona. Los compartimentos (156) pueden ser colocados de tal modo que se extiendan radialmente desde el centro o de modo que encajen dentro de un panel. El panel (152) puede comprender indicaciones informando al paciente qué dosis administrarse en el momento apropiado.

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

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

En una realización, pirfenidona para administrar tratamiento con pirfenidona a un paciente comprende inicialmente administrar inicialmente una dosis inicial predeterminada de pirfenidona al paciente y escalar la dosis administrada al paciente durante un tiempo predeterminado a una dosis completa predeterminada de pirfenidona como se define en las reivindicaciones. En algunas reivindicaciones, el tiempo predeterminado se mide a partir de la dosis de partida inicial y es 14 días. En algunas realizaciones, la dosis inicial es de aproximadamente 801 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis completa es de aproximadamente 2403 mg/día. En algunas realizaciones, las dosis se dividen en tres administraciones diarias por vía oral.

## REIVINDICACIONES

1. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), en donde la pirfenidona es para su administración a un paciente en un régimen de escalado de dosis inicial que comprende:

5 administrar una primera dosis diaria de 700 a 900 mg/día durante un periodo de los días 1 a 7;

administrar una segunda dosis diaria de 1500 a 1700 mg/día durante los días 8 a 14;

y

10 administrar una tercera dosis diaria de 2300 a 2420 mg/día el día 15 durante un periodo de tiempo que está en el intervalo de un día a un número ilimitado de días; y

en donde dichas dosis diarias son para tomar con alimentos.

15 2. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera dosis diaria es de 780 a 820 mg/día.

3. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera dosis diaria es de 801 mg/día.

20 4. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la segunda dosis diaria es 1580 a 1620 mg/día.

5. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la segunda dosis diaria es de 1602 mg/día.

25 6. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la tercera dosis diaria es de 2380 a 2420 mg/día.

30 7. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la tercera dosis diaria es de 2403 mg/día.

8. La pirfenidona de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el régimen de escalado de dosis inicial reduce la incidencia de un acontecimiento adverso asociado a la administración de pirfenidona.

35 9. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la pirfenidona está en un envase inicial que comprende:

40 un primer panel que tienen una pluralidad de conjuntos de compartimentos, proporcionando cada conjunto una primera dosis diaria de 700 a 900 mg/día de pirfenidona para un paciente para una duración de 7 días;

un segundo panel que tiene una pluralidad de conjuntos de compartimentos, proporcionando cada conjunto una segunda dosis diaria de 1500 a 1700 mg/día de pirfenidona para un paciente para una duración de 7 días; y

45 opcionalmente el envase inicial comprende un tercer panel que tiene una pluralidad de conjuntos de compartimentos, proporcionando cada conjunto una tercera dosis diaria de 2300 a 2420 mg/día de pirfenidona para un paciente el día 15 para un periodo de tiempo que está en el intervalo de un día a un número ilimitado de días;

50 y/o en donde la pirfenidona para proporcionar una dosis diaria de 2300 a 2420 mg/día de pirfenidona el día 15 para un periodo de tiempo que está en el intervalo de un día a un número ilimitado de días no se proporciona en el envase inicial.

10. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 9 para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la primera dosis diaria del envase inicial es de 780 a 820 mg/día.

55 11. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 9 para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la primera dosis diaria del envase inicial es de 801 mg/día.

12. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 9 para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la segunda dosis diaria del envase inicial es de 1580 a 1620 mg/día.

60 13. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 9 para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la segunda dosis diaria del envase inicial es de 1602 mg/día.

65 14. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 9 para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la tercera dosis opcional del envase inicial es de 2380 a 2420 mg/día.

15. La pirfenidona de acuerdo con la reivindicación 9 para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la tercera dosis opcional del envase inicial es de 2403 mg/día.

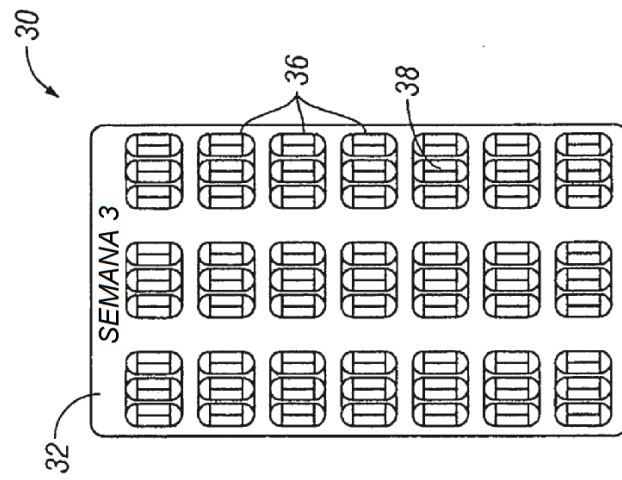


FIG. 3

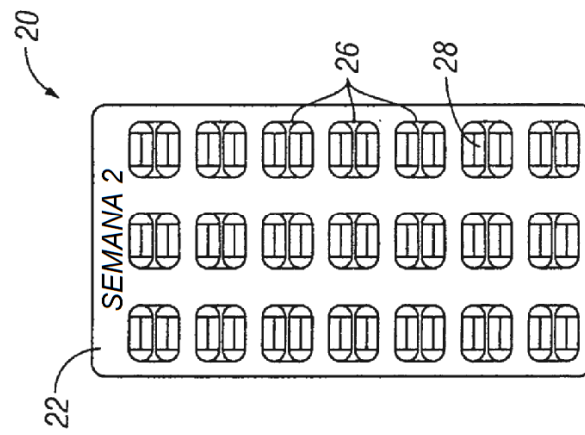


FIG. 2

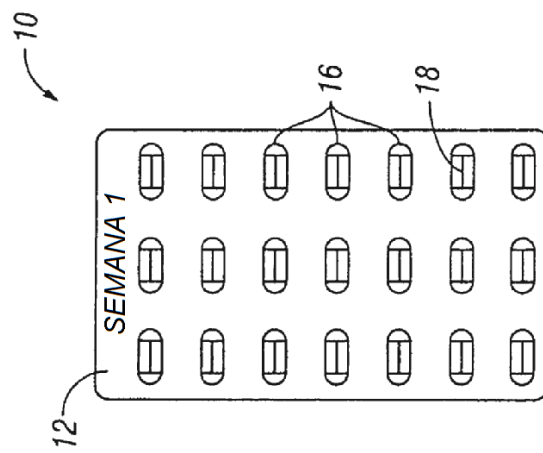
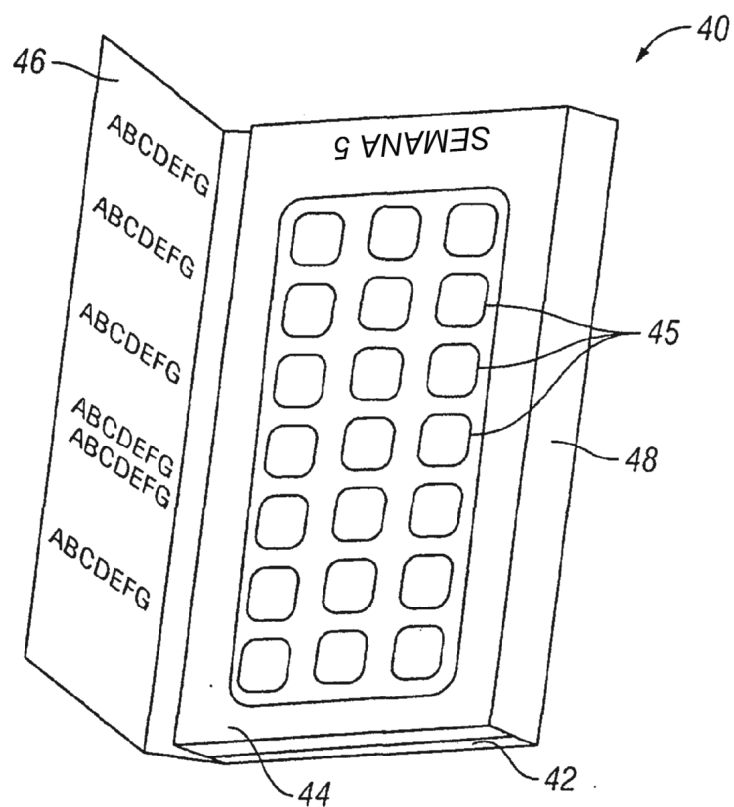


FIG. 1



**FIG. 4**

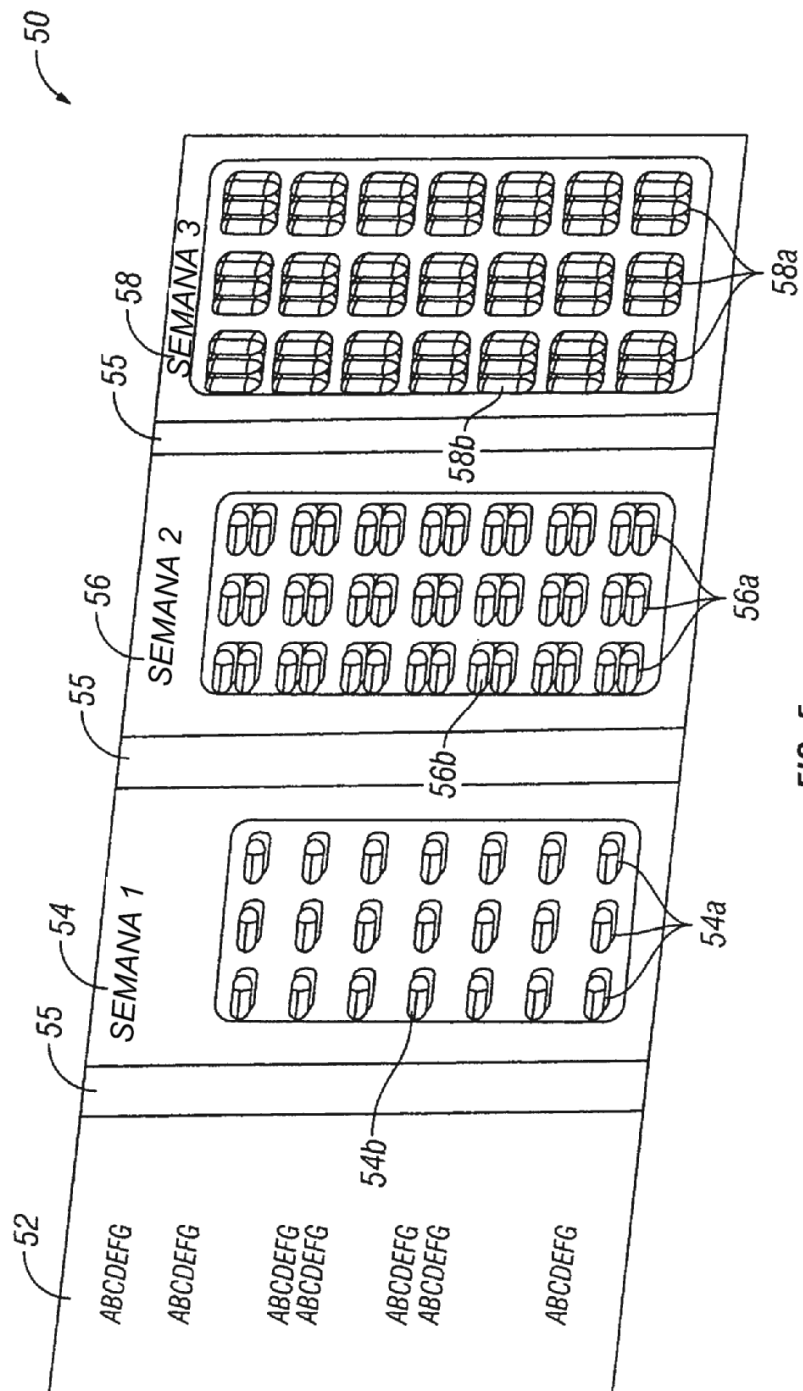


FIG. 5

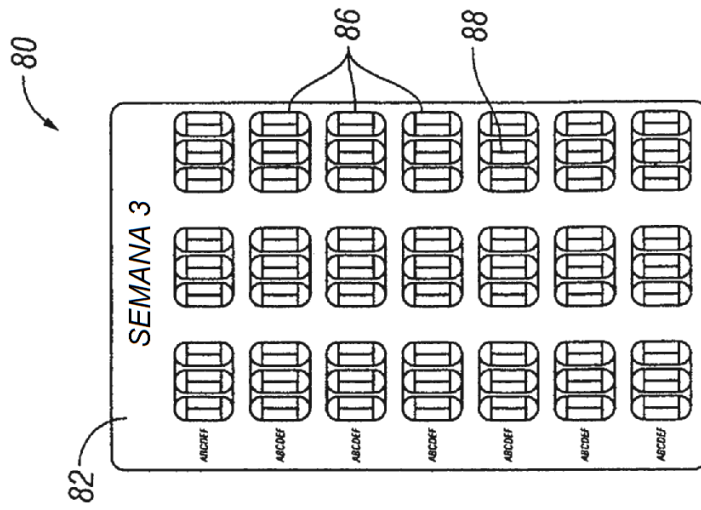


FIG. 8

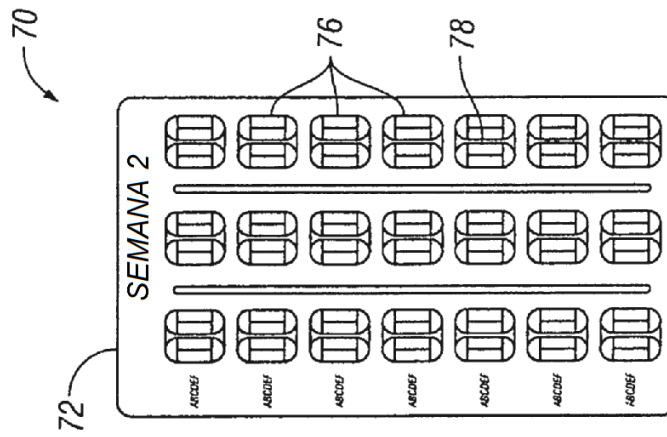


FIG. 7

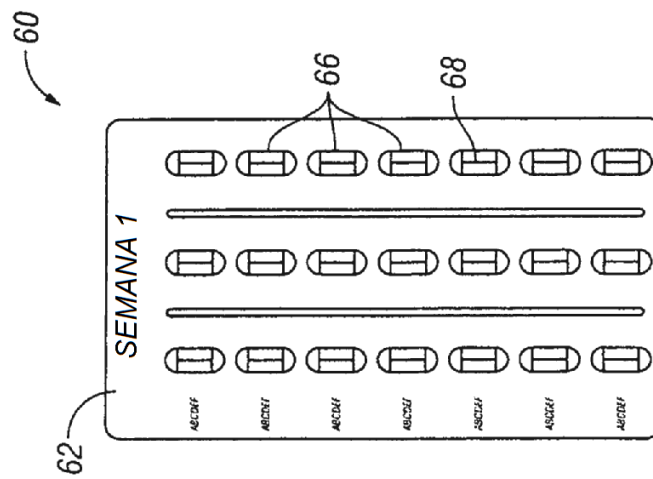
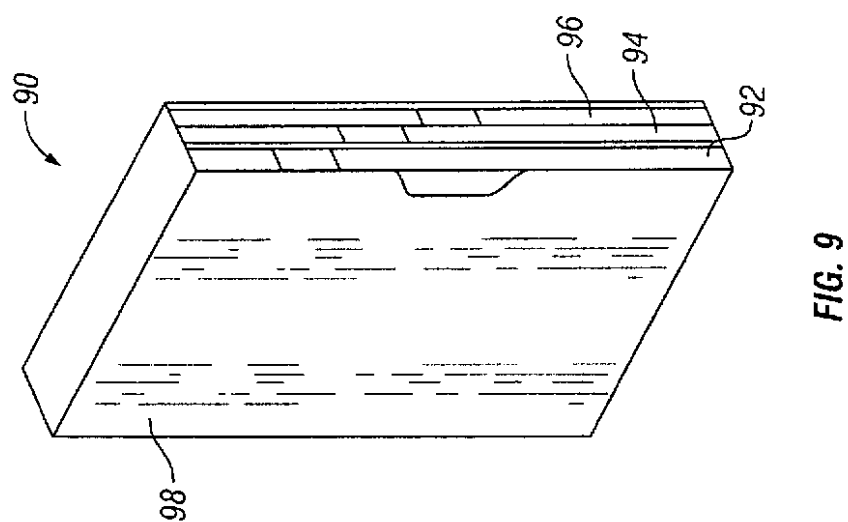
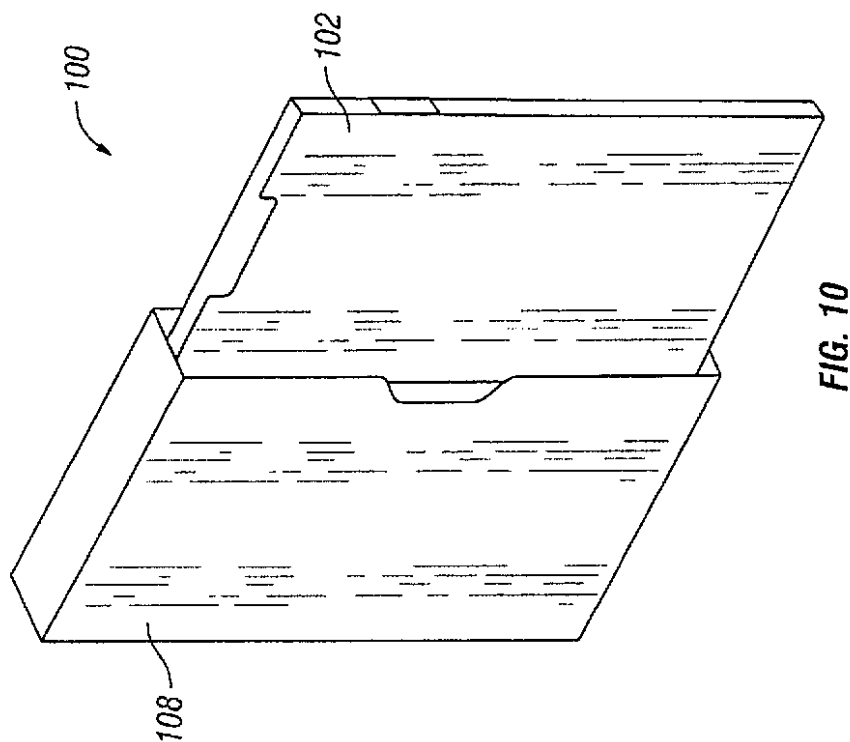


FIG. 6



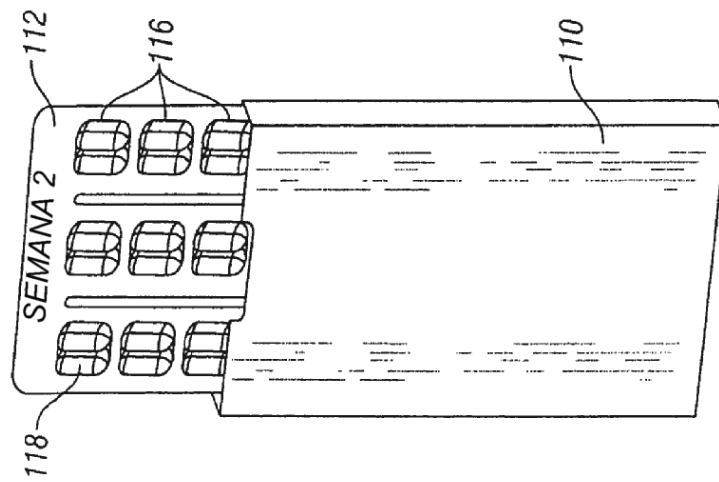
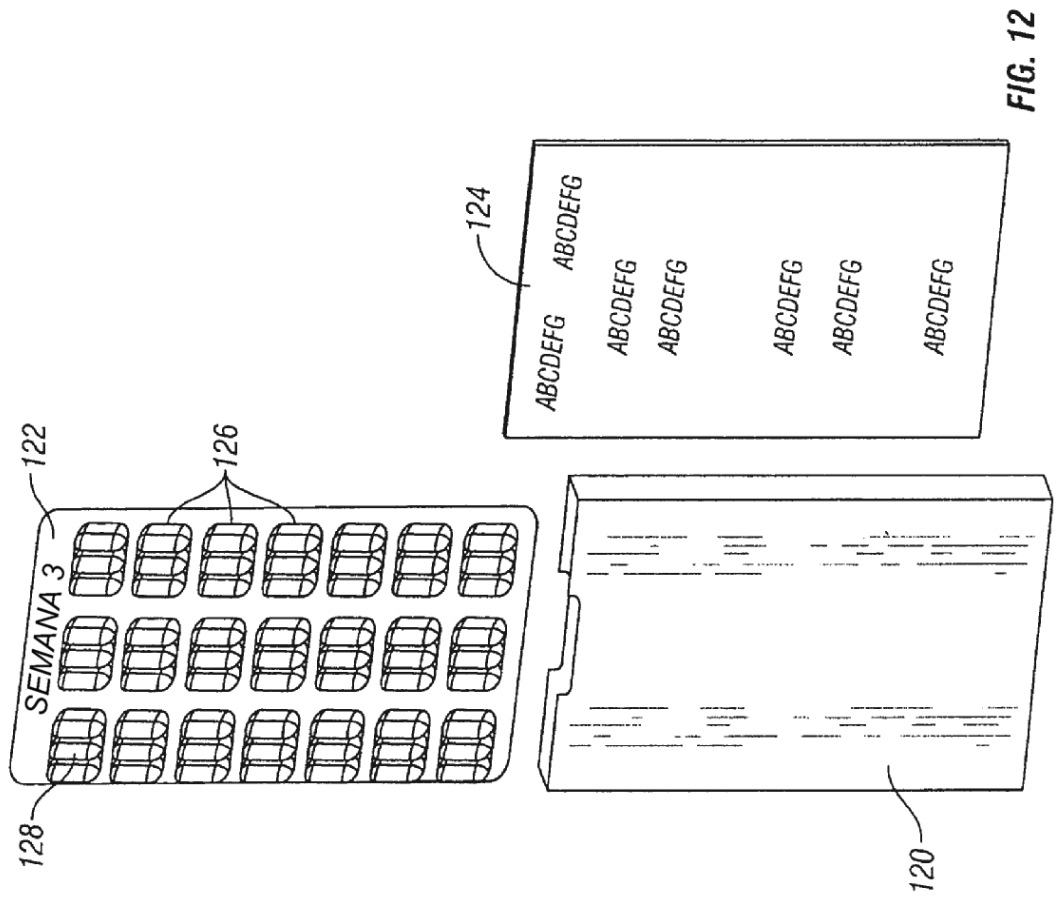


FIG. 13

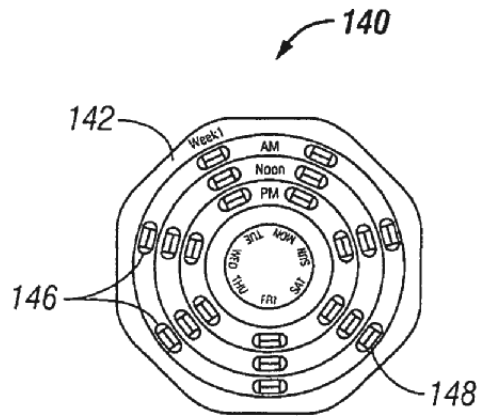
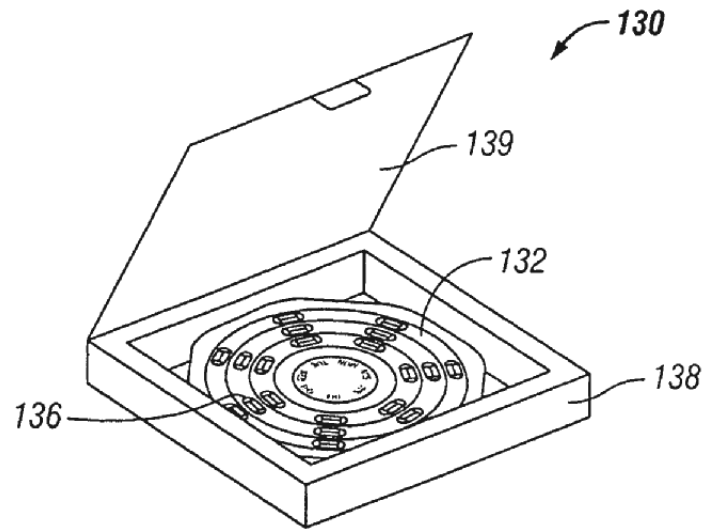


FIG. 14

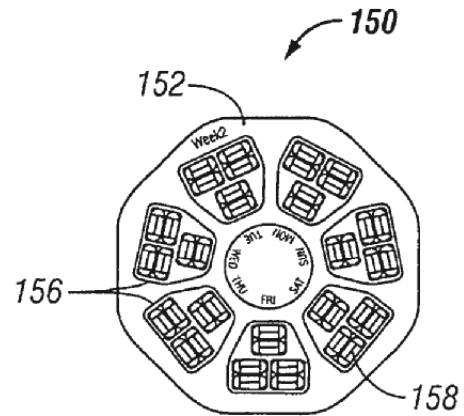


FIG. 15

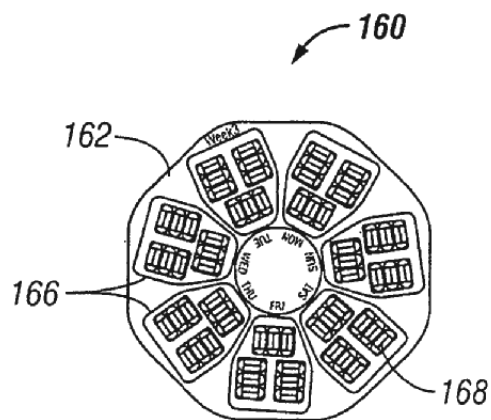


FIG. 16