(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 607 786**

(51) Int. CI.:

A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2013 E 13275196 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2702994**

(54) Título: **Métodos de administración de terapia con pirfenidona**

(30) Prioridad:

31.08.2012 US 201261696044 P
02.10.2012 US 201261709125 P
04.01.2013 US 201361749026 P
08.03.2013 US 201361775240 P
03.07.2013 US 201361842706 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BRADFORD,, WILLIAMSON Z.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Métodos de administración de terapia con pirfenidona

Campo de la invención

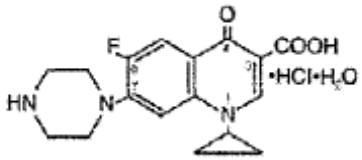
La divulgación se refiere a métodos mejorados de administración de la terapia con pirfenidona cuando se administra ciprofloxacina de manera concomitante y a una nueva dosis terapéutica de pirfenidona.

Antecedentes

La pirfenidona es una molécula pequeña con un peso molecular de 185,23 Da, cuyo nombre químico es 5-metil-1-fenil-2-(1*H*)piridona. La pirfenidona tiene propiedades antifibróticas y se ha investigado por los beneficios terapéuticos a pacientes que sufren diversas afecciones fibróticas. Está aprobada en Japón para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con el nombre comercial Pirespa®, y en varios países europeos, con el nombre comercial Esbriet®.

Se ha demostrado que la pirfenidona es metabolizada por diferentes isoformas de la proteína citocromo P450 (CYP) [Véase "the Report on the Deliberation Results, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau", Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar, 16 de septiembre de 2008]. Se informó, específicamente, que varias isoformas del citocromo P450 (CYP) (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1) participan en las primeras etapas del metabolismo oxidativo de la pirfenidona. Más recientemente, se informó que los experimentos *in vitro* demostraron que el metabolismo de la pirfenidona es llevado a cabo predominantemente por el CYP1A2 [patente de EE.UU. n.º 7.816.383].

La ciprofloxacina es un agente antimicrobiano de amplio espectro. El clorhidrato de ciprofloxacina, USP, una fluoroquinolona, es la sal monohidrato de monoclorhidrato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico. Tiene un peso molecular de 385,8, su fórmula empírica es $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ • HCl • H_2O y su estructura química es la siguiente:



La ciprofloxacina fue clasificada previamente como un inhibidor moderado del CYP1A2 por la FDA [Guía preliminar FDA para la industria estudios de interacciones farmacológicas - Diseño del estudio, análisis de datos e Implicaciones para la dosificación y etiquetado, septiembre de 2006]; esta descripción se revisó recientemente en febrero de 2012 [FDA Draft Guidance for Industry Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, febrero de 2012].

El documento WO 2011/069094 se refiere a métodos que implican evitar las interacciones adversas de los fármacos con la fluvoxamina y la pirfenidona, u otros inhibidores moderados o potentes de las enzimas CYP.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la materia objeto definida en las reivindicaciones. La divulgación se refiere, en general, a un mejor uso de la pirfenidona y a métodos de administración de pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, y a métodos correspondientes de preparación o envasado de medicamentos de pirfenidona, recipientes, envases y kits. La divulgación también se refiere a la pirfenidona para usos correspondiente en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, incluyendo el uso de una nueva dosis terapéutica.

La presente divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que la administración concomitante de pirfenidona a una dosis de 801 mg (por ejemplo, administrada tres veces al día para una dosis diaria total de 2.403 mg/día) y ciprofloxacina a una dosis de 750 mg (por ejemplo, administrada dos veces al día para una dosis diaria total de 1.500 mg/día), produce un aumento modesto, pero significativo, en la exposición a la pirfenidona de hasta aproximadamente 1,8 veces, como media. Así pues, por ejemplo, un paciente que recibe una dosis diaria de 2.403 mg se puede exponer a niveles de pirfenidona equivalentes a una dosis de aproximadamente 4.325 mg de pirfenidona.

La divulgación se refiere al descubrimiento de que la ciprofloxacina no se debe usar (por ejemplo, se debe evitar) a una dosis alta de 750 mg o superior con pirfenidona, debido al posibilidad de reducción de la eliminación de la

pirfenidona y/o la posibilidad de mayor exposición a la pirfenidona (aproximadamente 1,8 veces la exposición medida mediante un área bajo la curva, AUC). Dichos usos y métodos mejorados implican evitar el uso concomitante de la ciprofloxacina a una dosis de 750 mg o superior, o de 700 mg o superior, durante la administración de pirfenidona (o evitar el uso concomitante de pirfenidona durante la administración de ciprofloxacina), así como la interrupción de la pirfenidona durante el período de tiempo de uso de la ciprofloxacina.

La divulgación proporciona un método de administración de terapia con pirfenidona a un paciente que la necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona, y evitar la administración concomitante de ciprofloxacina a una dosis de 750 mg o superior, por ejemplo, 750 mg dos veces al día. En cualquiera de las divulgaciones, se proporciona un método de administración de terapia de pirfenidona a un paciente que la necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona, y evitar la administración concomitante de ciprofloxacina a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg, o superior. En algunas opciones, la dosis de ciprofloxacina se administra al paciente dos veces al día para una dosis diaria total de 1.500 mg al día

En opciones de dichos métodos, por ejemplo, se administra la pirfenidona a una dosis oral de aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 801 mg, y se evita la dosificación concomitante de ciprofloxacina a una dosis oral de 750 mg o superior, o a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg. En una realización, la divulgación proporciona un método en el que se administra una dosis de ciprofloxacina inferior a 750 mg, o inferior a 700 mg, o inferior a 650 mg (por ejemplo, de aproximadamente 500 mg), al paciente. En otra realización, se administra una terapia alternativa con antibiótico distinto de la ciprofloxacina al paciente. Se contempla evitar el uso concomitante de la pirfenidona y la ciprofloxacina a dosis equivalentes por otras vías.

La divulgación también proporciona métodos de administración de terapia de pirfenidona a un paciente que la necesita, que comprende la interrupción de la pirfenidona durante el período de tiempo de uso de la ciprofloxacina a una dosis de 750 mg o superior, o a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg, por ejemplo, a dosis de 750 mg dos veces al día. Por ejemplo, en dichas divulgaciones, la pirfenidona se interrumpe antes de un período de tiempo durante el que se administra la ciprofloxacina al paciente, y se reinicia la pirfenidona tras el período de tiempo. La interrupción y/o el reinicio pueden ocurrir en el transcurso, por ejemplo, de un día o de una semana del período de tiempo de uso concomitante con ciprofloxacina. El período de tiempo de uso de ciprofloxacina puede ser cualquier período de tiempo adecuado, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas o un mes. En divulgaciones relacionadas, la pirfenidona se interrumpe durante la administración concomitante de la ciprofloxacina a dosis equivalentes por otras vías.

La presente divulgación también se basa, en parte, en el descubrimiento de una nueva dosis terapéutica de pirfenidona para el tratamiento de los pacientes que reciben administración concomitante con ciprofloxacina.

La divulgación proporciona un método mejorado de administración de la terapia con pirfenidona a un paciente que la necesita, que comprende reducir la dosis de la pirfenidona administrada al paciente, por ejemplo, en aproximadamente la mitad a aproximadamente un tercio, durante el uso concomitante de ciprofloxacina a una dosis de 750 mg, o a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg, por ejemplo, a dosis de 750 mg dos veces al día. Por ejemplo, si un paciente ha estado recibiendo aproximadamente 2.400 o 2.403 mg/día de pirfenidona (por ejemplo, administrados como 801 mg tres veces al día) antes de la administración de la ciprofloxacina, entonces, la presente invención proporciona pirfenidona para su uso en métodos de terapia con pirfenidona que incluyen (a) la administración de pirfenidona a aproximadamente 1.600 o 1.602 mg/día (por ejemplo, administrados como 534 mg tres veces al día) y (b) administrar de forma concomitante ciprofloxacina a 750 mg dos veces al día (es decir, 1.500 mg/día). En realizaciones específicas de la invención, en las que la forma farmacéutica unitaria de pirfenidona es una cápsula de 267 mg, y la pirfenidona se ha administrado como tres cápsulas tres veces al día, entonces, en la etapa (a), se reduce cada dosis de pirfenidona hasta dos cápsulas, tres veces al día. Como otra divulgación (pero no reivindicada), si un paciente ha estado recibiendo 1.800 mg/día de pirfenidona (por ejemplo, administrados como 600 mg tres veces al día), entonces dichos métodos incluyen (a) administrar pirfenidona a 1.200 mg/día (por ejemplo, administrados como 400 mg tres veces al día), y (b) administrar de forma concomitante ciprofloxacina a 750 mg dos veces al día.

La divulgación también proporciona el uso de pirfenidona a una dosis diaria total que se reduce, por ejemplo, en aproximadamente la mitad a aproximadamente un tercio, durante el uso concomitante de la ciprofloxacina a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg, por ejemplo, a una dosis de 750 mg dos veces al día. La divulgación contempla además dicho uso de la pirfenidona en una o más formas farmacéuticas unitaria. En realizaciones específicas, en las que la forma farmacéutica unitaria de pirfenidona es una cápsula de 267 mg, la invención proporciona el uso de la pirfenidona a una dosis diaria total de 1.602 mg en dos unidades de dosificación unitarias tres veces al día en un paciente que recibe al mismo tiempo 750 mg de ciprofloxacina dos veces al día. La divulgación, por lo tanto, también

contempla una composición farmacéutica que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables y 1.602 mg/día de pirfenidona en una o más formas farmacéuticas unitaria para dicho uso.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables se refieren a sustancias tales como disgregantes, aglutinantes, cargas y lubricantes usados en la formulación de productos farmacéuticos que no son principios farmacéuticos activos, como sería conocido por los expertos en la materia. En realizaciones de la composición farmacéutica de la presente invención, la unidad de dosificación puede ser una cápsula, incluyendo una cápsula que contenga 267 mg de pirfenidona y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una divulgación implica dosis reducidas de pirfenidona, durante la administración concomitante con ciprofloxacina, cuando el/los fármaco/s se administran a dosis equivalentes por otras vías. La dosificación intravenosa (i.v.) de ciprofloxacina 400 mg i.v. tres veces al día (cada 8 horas) se considera el equivalente de 750 mg por vía oral dos veces al día.

Como se usa en el presente documento, se entiende que el "uso concomitante" es intercambiable con la administración simultánea o la administración concomitante. Por lo tanto, se entiende que las expresiones engloban la administración de forma simultánea o en momentos diferentes, y por la misma vía o por vías diferentes, siempre que los dos agentes se administren de una manera que permita a ambos agentes tener un efecto en el organismo al mismo tiempo. Por ejemplo, uso concomitante puede referirse a un medicamento administrado concomitantemente, ya sea prescrito por el mismo o un médico diferente, o para la misma o una indicación diferente. Con respecto a las vías de administración, la vía de administración preferida por la divulgación es la administración oral. Además, los medicamentos se pueden administrar a un paciente usando cualquier vía de administración convencional, incluyendo la vía parenteral, tal como la vía intravenosa, intraperitoneal, intrapulmonar, subcutánea o intramuscular, intratecal, transdérmica, rectal, oral, nasal o por inhalación.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones, el paciente puede tener fibrosis pulmonar idiopática (FPI), bronquiolitis obliterante (BO), fibrosis renal o esclerodermia, y el medicamento, el uso o la administración es para el tratamiento de dichos trastornos fibróticos. En cualquiera de los aspectos o realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona que se administra antes de la necesidad de terapia con ciprofloxacina puede ser una dosis diaria de aproximadamente 2.400 mg al día, por ejemplo, 2.403 mg al día. En cualquiera de los aspectos de la divulgación, la dosis diaria se puede administrar en dosis divididas tres veces al día o dos veces al día, o, como alternativa, se administra en una sola dosis una vez al día. En cualquiera de los aspectos de la divulgación, la pirfenidona se puede administrar con alimentos. Por ejemplo, una dosis oral diaria de 2.400 mg o 2.403 mg de pirfenidona al día se puede administrar de la siguiente manera: 800 mg u 801 mg tres veces al día, con alimentos. Del mismo modo, una dosis oral diaria de 1.600 mg o 1.602 mg de pirfenidona al día se puede administrar como 534 mg tres veces al día, con alimentos. En cualquiera de las realizaciones, la pirfenidona se puede administrar en formas farmacéuticas unitarias orales, por ejemplo cápsulas o comprimidos. En cualquiera de las realizaciones, la cantidad de la pirfenidona de la forma farmacéutica unitaria puede ser de 200 mg o 267 mg.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones de la divulgación, se entiende que el paciente está en la necesidad de la terapia con ciprofloxacina.

En algunas divulgaciones, se usa la ciprofloxacina a una dosis de 750 mg, por ejemplo, 750 mg dos veces al día, con precaución cuando se administra pirfenidona. En realizaciones adicionales, se usa la ciprofloxacina a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg, por ejemplo, dos veces al día, con precaución cuando se administra pirfenidona.

Una divulgación proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente que necesita la terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende evitar la administración concomitante de ciprofloxacina a una dosis de 750 mg, por ejemplo, dos veces al día, o interrumpir la pirfenidona durante el uso de ciprofloxacina a una dosis de 750 mg, o reducir la dosis de pirfenidona (por ejemplo, en aproximadamente un tercio) durante el uso de la ciprofloxacina a una dosis de 750 mg. Se entiende que esto también se aplica a la ciprofloxacina a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg.

Para simplificar la dosificación y mejorar la seguridad, la divulgación también contempla que, para los pacientes que estén recibiendo simultáneamente ciprofloxacina (por ejemplo, a cualquier dosis, 250 mg, 500 mg o 750 mg dos veces al día) y pirfenidona, la pirfenidona se administre a una dosis de aproximadamente 1.602 mg/día o aproximadamente 1.600 mg/día, o a una dosis reducida en aproximadamente un tercio (desde una dosis de referencia, por ejemplo, 1.800 mg/día o 2.403 mg/día).

Para simplificar la dosificación y mejorar la seguridad, la divulgación también contempla que, para los pacientes que estén recibiendo simultáneamente ciprofloxacina (por ejemplo, a cualquier dosis, 250 mg, 500 mg o 750 mg dos veces al día) y pirfenidona, la pirfenidona se administre a una dosis de aproximadamente 801 mg/día o aproximadamente 800 mg/día, o una dosis reducida en aproximadamente dos tercios (desde una dosis de referencia, por ejemplo, 1.800 mg/día o 2.403 mg/día).

También se entiende que cualquiera de las divulgaciones o de los ejemplos descritos en el presente documento con respecto a los métodos de tratamiento se aplica por igual a la "pirfenidona para su uso" en dichos métodos, y al uso de la pirfenidona para el tratamiento y en la fabricación de un medicamento para dichos métodos. Dichos usos de ejemplo también se describen más adelante. Se entiende además que los métodos y usos descritos en el presente documento en relación con la administración concomitante de ciprofloxacina y pirfenidona se aplican por igual a la ciprofloxacina, así como a la pirfenidona. Por lo tanto, cualquiera de los aspectos o realizaciones o ejemplos descritos en el presente documento con respecto a los métodos de tratamiento se aplican por igual a la "ciprofloxacina para su uso" en dichos métodos y al uso de la ciprofloxacina en la fabricación de un medicamento para dichos métodos. A modo de ejemplo, cualquier referencia a la "pirfenidona para su uso" se aplica por igual a la "ciprofloxacina para su uso".

En todos los aspectos o las realizaciones de la invención, el paciente está en la necesidad de terapia con pirfenidona. El efecto de la ciprofloxacina en el aumento de la exposición a la pirfenidona se aplica a cualquier paciente que esté recibiendo terapia con pirfenidona, y es independiente del trastorno por el que el paciente necesita la pirfenidona. En este caso, la inhibición de CYP1A2 por la ciprofloxacina que conduce a un aumento de la exposición a la pirfenidona en un paciente no es una consecuencia ni un resultado de un determinado trastorno. Como tal, se contempla que cualquier trastorno para el que un paciente vaya a recibir pirfenidona, y durante el que un paciente podría recibir el antibiótico ciprofloxacina por cualquier razón incluyendo razones no relacionadas con la administración de la pirfenidona, es aquel que se beneficiaría de la divulgación.

Por ejemplo, el paciente sufre un trastorno fibrótico, tal como un trastorno fibrótico de pulmón, riñón, hígado, corazón u otro órgano; una enfermedad inflamatoria; una enfermedad autoinmune; o fibrosis que acompaña a la lesión del tejido por, por ejemplo, infarto, infección, cáncer, cirrosis y similares. Se sabe que la pirfenidona posee actividades tanto antifibróticas como antiinflamatorias. Por ejemplo, el paciente sufre fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, rechazo crónico de trasplantes de pulmón, esclerodermia, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) primaria o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, una afección fibrótica del pulmón, enfermedades autoinmunes pulmonares, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias postquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética o lesiones en la piel, fibrosis de los ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia gram-negativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofascial (MPS); shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Graves; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmune; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia autoinmune; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluyendo la fibrosis hepática; enfermedad renal aguda o crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome del intestino irritable; pirexia; restenosis; malaria cerebral; ictus o lesión isquémica; traumatismo neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo o crónico; alergias, incluyendo la rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinoviitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinoviitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma metastásico de mama, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico o cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, lupus o fibromialgia; SIDA u otras enfermedades virales tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias tanto benignas o malignas), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastático, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC); metástasis ósea; trastornos de dolor incluyendo dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental o dolor por artritis; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular o hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de señalización de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, incluyendo las afecciones asociadas a la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia o dolor); hipoxia de órganos; agregación plaquetaria inducida por la trombina; o enfermedades causadas por protozoos. Por ejemplo, la FPI y la esclerodermia (o esclerosis sistémica) asociadas a la enfermedad pulmonar intersticial (SSc-ILD) comparten vías patológicas que se solapan, en particular, la activación y proliferación de fibroblastos, la expresión de citocinas fibrogénicas y factores de crecimiento, y la fibrosis intersticial progresiva (Tzouvelekis *et al*. 2005; Castro y Jimenez 2010; Collard *et al.* 2010; Hummers 2010; van den Blink *et al.* 2010; Richards *et al.* 2012; Vij y Noth 2012). La FPI y la SSc-ILD tienen en común biomarcadores, incluyendo CCL 18, SP-A, SP D, KL 6, ICAM-1, VCAM 1, CCL 2, YKL-40 y vWF,

Cualquiera de los usos o métodos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo para evitar la posibilidad de reducción de la eliminación de la pirfenidona y/o para evitar la posibilidad de un aumento de la exposición a la pirfenidona y/o para reducir los efectos secundarios o la toxicidad de la administración de pirfenidona y/o para mejorar la seguridad de la administración de la pirfenidona. Como se detalla en los ejemplos del presente documento, un paciente que recibe simultáneamente tanto pirfenidona como ciprofloxacina a una dosis de 750 mg experimentará un aumento de la exposición a la pirfenidona de aproximadamente 1,8 veces, debido a la reducción de la eliminación de la pirfenidona. Los usos o métodos descritos en el presente documento evitan dicho aumento de la exposición, reduciéndose así los efectos secundarios dependientes de la dosis o la toxicidad asociados a la pirfenidona. Por ejemplo, la reducción de una dosis 2.403 mg en aproximadamente de la mitad a aproximadamente un tercio, al administrar de forma concomitante ciprofloxacina a una dosis de 750 mg dará lugar a una exposición eficaz a la pirfenidona que será equivalente a una dosis de 2.403 mg cuando se administra en ausencia de ciprofloxacina. Del mismo modo, la reducción de una dosis de 1.800 mg en de aproximadamente la mitad a aproximadamente un tercio cuando se administra de forma concomitante ciprofloxacina a una dosis de 750 mg, dará lugar a una exposición eficaz a la pirfenidona que será equivalente a una dosis de 1.800 mg cuando se administra en ausencia de ciprofloxacina.

Otra divulgación proporciona un envase o un kit que comprende (a) pirfenidona, opcionalmente, en un recipiente, y (b) un prospecto, una etiqueta de envase, instrucciones u otro etiquetado que indique o desvele cualquiera de los métodos o realizaciones desvelados en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** representa la concentración media (± desviación típica (DT)) de pirfenidona y 5-carboxi-pirfenidona frente al tiempo desde la dosis de ciprofloxacina.

Descripción detallada de la invención

La pirfenidona es un agente antifibrótico activo por vía oral. Los resultados de los experimentos *in vitro* indicaron que la pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2 con otros varios CYP que también contribuyen (es decir, 1A1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5, 4A11 y 4F2) [patente de EE.UU. n.º 7.816.383]. Los datos presentados en el presente documento demuestran que, *in vivo*, el CYP1A2 es responsable de la gran mayoría del metabolismo de la pirfenidona (70-80 %).

La administración oral de pirfenidona da lugar a la formación de cuatro metabolitos, 5-hidroximetil-pirfenidona, 5-carboxi-pirfenidona, 4'-hidroxi-pirfenidona y el metabolito glucurónido 5-O-acilo de 5-carboxi-pirfenidona. En los seres humanos, solo la pirfenidona y la 5-carboxi-pirfenidona están presentes en el plasma en cantidades significativas; ninguno de los otros metabolitos se produce en cantidades suficientes para permitir un análisis farmacocinético. No hay metabolitos humanos únicos.

Los datos presentados en el presente documento muestran que la administración concomitante de una dosis oral de 801 mg de pirfenidona con una dosis oral de 750 mg de ciprofloxacina dio lugar a un aumento aproximado de 1,8 veces (~81 %) de la exposición (AUC o área bajo la curva) de la pirfenidona. Así pues, por ejemplo, un paciente que recibe una dosis diaria de 2.403 mg puede estar expuesto a niveles de pirfenidona equivalentes a una dosis de aproximadamente 4.325 mg de pirfenidona. Por el contrario, un paciente que recibe una dosis diaria que se reduce desde 2.403 mg en de aproximadamente un tercio a aproximadamente la mitad puede estar expuesto a niveles de pirfenidona equivalentes a una dosis de aproximadamente 2.403 mg. La modelización por ordenador del efecto de las dosis inferiores de ciprofloxacina, por ejemplo, las dosis orales de 500 mg o 250 mg, sugiere menos de un efecto sobre los niveles de pirfenidona, por ejemplo, un aumento de aproximadamente 1,5 veces o 1,3 veces en la exposición, respectivamente.

Definiciones

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar, mejorar o prevenir la enfermedad o afección identificada, o para presentar un efecto terapéutico, profiláctico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse mediante, por ejemplo, una mejora en la afección clínica o una reducción de los síntomas. La cantidad eficaz exacta para un sujeto dependerá del peso corporal, del tamaño y de la salud del sujeto; de la naturaleza y el grado de la afección; y del agente terapéutico o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para la administración. Cuando un fármaco ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA), una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la dosis aprobada por la FDA o la agencia homóloga extranjera para el tratamiento de la enfermedad o de la afección identificada.

Como se usa en el presente documento, un paciente "que necesita tratamiento con pirfenidona" es un paciente que se beneficiaría de la administración de pirfenidona. El paciente puede padecer cualquier enfermedad o afección para la que la terapia con pirfenidona pueda ser útil para mejorar los síntomas. La pirfenidona es un agente antifibrótico conocido, por lo que dichos trastornos incluyen trastornos fibróticos tales como trastornos fibróticos del pulmón,

riñón, hígado, corazón u otros órganos. Otros trastornos que se beneficiarían de la terapia con pirfenidona incluyen trastornos inflamatorios o trastornos autoinmunes. Otros trastornos más que se beneficiarían de la terapia con pirfenidona incluyen enfermedades que dan lugar a fibrosis, o en los que la fibrosis que acompaña es responsable, en parte, de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, tales como infartos (muerte del tejido), infección, cáncer, cirrosis y similares. Por ejemplo, dichas enfermedades o afecciones incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, bronquiolitis obliterante, rechazo crónico de trasplantes de pulmón, esclerodermia, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) primaria o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, una afección fibrótica del pulmón, enfermedades autoinmunes pulmonares, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias postquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética y/o lesiones en la piel, fibrosis de los ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia gram-negativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofascial (MPS); shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Graves; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmune; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia autoinmune; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluyendo fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome del intestino irritable; pirexia; restenosis; malaria cerebral; ictus y lesión isquémica; traumatismo neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; alergias, incluyendo la rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinoviitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinoviitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma metastásico de mama, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; y enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, lupus y fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y citomegalovirus; y diabetes mellitus. Además, los métodos de las realizaciones se pueden usar para tratar trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias tanto benignas como malignas), incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastático, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC); metástasis ósea y similares; trastornos de dolor incluyendo dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental y dolor por artritis; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de señalización de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, incluyendo las afecciones asociadas a la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia y dolor); hipoxia de órganos; agregación plaquetaria inducida por la trombina; y enfermedades causadas por protozoos.

Como se usa en el presente documento, un paciente que necesita "terapia de ciprofloxacina" se entiende que es un paciente que necesita "terapia con antibióticos" o "terapia con fluoroquinolona". Dichos pacientes incluyen pacientes que padecen infecciones bacterianas.

Para las enzimas CYP, la FDA define, en general, una "inhibidor potente" como aquel que causa un aumento > 5 veces en los valores de AUC en plasma o una reducción superior al 80 % en la eliminación de los sustratos de CYP (sin limitación al sustrato de CYP sensible) en las evaluaciones clínicas. La FDA define, en general, un "inhibidor moderado" como aquel que causa un aumento > 2, pero < 5 veces en los valores de AUC o una reducción del 50-80 % en la eliminación de los sustratos de CYP sensibles cuando el inhibidor se administró a la dosis más alta aprobada y el intervalo de dosificación más corto en las evaluaciones clínicas.

Evitar o interrumpir la administración de pirfenidona o ciprofloxacina

Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "evitar" y las formas del mismo tienen como alternativas los términos abstenerse, desistir y contenerse, y las formas de los mismos. En algunos casos, los términos alternativos serán equivalentes. Por ejemplo, "evitar" significa "abstenerse de". Diccionario en línea Merriam-Webster, 11ª ed., 24 de noviembre de 2009. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "interrumpir" y las formas del mismo tienen como alternativas los términos cesar, detener, suspender y dejar.

Una divulgación se refiere a evitar el uso concomitante de la pirfenidona en un paciente con ciprofloxacina a una dosis equivalente a 750 mg por vía oral, por ejemplo, 750 mg dos veces al día (1.500 mg/día). Se entiende que el paciente está en necesidad de la terapia con pirfenidona y en necesidad de tratamiento antibiótico. En dichos métodos, la pirfenidona se evita durante la administración de la ciprofloxacina, o la ciprofloxacina se evita durante la administración de pirfenidona. En los métodos relacionados, la pirfenidona se interrumpe durante la administración de ciprofloxacina o la ciprofloxacina se interrumpe durante la administración de la pirfenidona. Debido a la naturaleza

normalmente a corto plazo de la terapia con ciprofloxacina, por lo general, será más conveniente interrumpir la pirfenidona durante el período de tiempo de administración de la ciprofloxacina. La dosis de pirfenidona que se evita puede ser cualquier dosis, por ejemplo, que varía de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 4.000 mg de pirfenidona, o aproximadamente de 1.800 mg a aproximadamente 3.600 mg de pirfenidona, o de aproximadamente 1.800 a aproximadamente 2.500 mg de pirfenidona, o de aproximadamente 2.200 a aproximadamente 2.600 mg de pirfenidona.

En las variaciones de dichos métodos, los métodos evitan la administración concomitante de pirfenidona y ciprofloxacina a dosis equivalentes por otras vías. La dosificación intravenosa (i.v.) de ciprofloxacina 400 mg i.v. tres veces al día (cada 8 horas) se considera el equivalente de 750 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas variaciones en las que la pirfenidona se interrumpe durante la administración concomitante con ciprofloxacina a una dosis de 750 mg, por ejemplo, de 750 mg dos veces al día, la pirfenidona se suspende y/o se reinicia en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días o 1 semana antes de o después del período de tiempo de uso de ciprofloxacina. En diversas realizaciones, el período de tiempo de uso de la ciprofloxacina es, por ejemplo, de aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas o 1 mes.

En una divulgación, la administración concomitante de ciprofloxacina a una dosis diaria de 1.500 mg al día (750 mg dos veces al día) se debe evitar durante la terapia de pirfenidona debido a la posibilidad de reducir la eliminación de la pirfenidona. La dosis de ciprofloxacina que se evita puede estar en un intervalo de dosificación (por ejemplo y sin limitación, de entre aproximadamente 650 mg a aproximadamente 850 mg, opcionalmente dos veces al día para una dosis diaria total de aproximadamente 1.300 mg a aproximadamente 1.700 mg, o de entre aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, opcionalmente, administrada dos veces al día para una dosis diaria total de aproximadamente 1.400 mg a aproximadamente 1.600 mg). Si ciprofloxacina a una dosis de 750 mg no se puede evitar, entonces, la dosis diaria total de pirfenidona debe reducirse durante la administración concomitante con ciprofloxacina.

Selección de un fármaco alternativo para administrarlo simultáneamente con la terapia de pirfenidona

En los ejemplos de métodos desvelados en el presente documento, pero no reivindicados, que implican evitar la ciprofloxacina a 750 mg, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona al paciente, y administrar una terapia con antibiótico alternativa que no sea ciprofloxacina y, preferentemente, que no sea un inhibidor potente de CYP1A2. En algunos ejemplos, el fármaco alternativo es otra fluoroquinolona. En algunos ejemplos, el fármaco alternativo tampoco es un inhibidor de moderado a potente de ambos CYP1A2 ni otro CYP seleccionado del grupo que consiste en CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1.

En algunas divulgaciones, se administra al paciente ciprofloxacina a una dosis alternativa (es decir, inferior a 750 mg). Por lo tanto, en diversas realizaciones, se administra al paciente ciprofloxacina a una dosis que es de 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg, opcionalmente en la que dicha dosis se administra dos veces al día.

Mejora de la administración de pirfenidona asesorando o advirtiendo al paciente

En algunas divulgaciones, la divulgación proporciona un método de administración de terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona (por ejemplo, un paciente con FPI), que implica administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona, y asesorar al paciente en una cualquiera, dos, tres o más de las siguientes maneras:

(a) informar al paciente que debe evitarse o interrumpirse la ciprofloxacina a una dosis de 750 mg (o de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg), opcionalmente, administrándose dicha dosis dos veces al día;

(b) informar al paciente que la administración concomitante de pirfenidona con ciprofloxacina a una dosis de 750 mg (o de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg), opcionalmente, administrándose dicha dosis dos veces al día, puede alterar el efecto terapéutico o las reacciones adversas de la pirfenidona;

(c) informar al paciente que la dosis de la pirfenidona se debe reducir en pacientes en tratamiento con ciprofloxacina a una dosis de 750 mg (o entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg), administrándose, opcionalmente, dicha dosis dos veces al día,

(d) informar al paciente que la administración concomitante de pirfenidona y ciprofloxacina a 750 mg produce un aumento aproximado de 1,8 veces en la exposición a la pirfenidona, y/o

(e) informar al paciente que la ciprofloxacina a 750 mg (o entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente

850 mg, o entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg), administrándose, opcionalmente, dicha dosis dos veces al día, se debe usar con precaución en pacientes que reciben pirfenidona debido a la posibilidad de que se reduzca la eliminación de la pirfenidona y/o se aumente la exposición a la pirfenidona.

Dosificación y modificaciones de las dosis

En variaciones de los métodos descritos en el presente documento, se proporciona un método de administración de pirfenidona y ciprofloxacina concurrentemente, en el que el paciente recibe ciprofloxacina a una dosis equivalente a 750 mg por vía oral, por ejemplo, 750 mg dos veces al día o el paciente recibe ciprofloxacina en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg, opcionalmente, en el que dichas dosis se administran dos veces al día, y el paciente recibe una dosis reducida de la pirfenidona, administrada por vía oral o por otras vías (reducida con respecto a un paciente que no toma ciprofloxacina, o con respecto a la dosis de pirfenidona previamente administrada en el paciente). Preferentemente, la dosis de pirfenidona se reduce en aproximadamente de la mitad a un tercio.

La pirfenidona puede dosificarse en una cantidad total de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 4.005 mg, o de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 4.000 mg de pirfenidona, o de aproximadamente 1.800 mg a aproximadamente 3.600 mg de pirfenidona, o de aproximadamente 1.800 a aproximadamente 2.500 mg de pirfenidona, o de aproximadamente 2.200 a aproximadamente 2.600 mg de pirfenidona. En algunas realizaciones, la cantidad de pirfenidona que se administra antes de la administración de ciprofloxacina es de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día. La dosis se puede dividir en dos o tres dosis durante el día o administrase en una sola dosis diaria. En algunas realizaciones, se administran tres cápsulas de pirfenidona, comprendiendo cada cápsula aproximadamente 267 mg de pirfenidona, tres veces al día. Las cantidades específicas de la cantidad diaria total del agente terapéutico contemplado para los métodos divulgados incluyen aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 267 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 534 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 1.050 mg, aproximadamente 1.068 mg, aproximadamente 1.100 mg, aproximadamente 1.150 mg, aproximadamente 1.200 mg, aproximadamente 1.250 mg, aproximadamente 1.300 mg, aproximadamente 1.335 mg, aproximadamente 1.350 mg, aproximadamente 1.400 mg, aproximadamente 1.450 mg, aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 1.550 mg, aproximadamente 1.600 mg, aproximadamente 1.602 mg, aproximadamente 1.650 mg, aproximadamente 1.700 mg, aproximadamente 1.750 mg, aproximadamente 1.800 mg, aproximadamente 1.850 mg, aproximadamente 1.869 mg, aproximadamente 1.900 mg, aproximadamente 1.950 mg, aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 2.050 mg, aproximadamente 2.100 mg, aproximadamente 2.136 mg, aproximadamente 2.150 mg, aproximadamente 2.200 mg, aproximadamente 2.250 mg, aproximadamente 2.300 mg, aproximadamente 2.350 mg, aproximadamente 2.400 mg y aproximadamente 2.403 mg. Se puede calcular fácilmente una reducción de un tercio a la mitad.

Como alternativa, las dosis de pirfenidona se pueden administrar como una dosis medida en mg/kg. Las dosis en mg/kg contempladas de los agentes terapéuticos desvelados incluyen de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg. Los intervalos específicos de las dosis en mg/kg incluyen de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, y de aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 35 mg/kg. Se puede calcular fácilmente una reducción de un tercio a la mitad.

En una divulgación, se toma una cantidad de dosificación de pirfenidona con alimentos. En otra realización, se instruye al paciente para administrar la dosis de pirfenidona con alimentos.

En algunas divulgaciones, la dosis se reduce en aproximadamente de la mitad a un tercio (por ejemplo, del 50 % al 67 %). En divulgaciones específicas, la dosis se reduce en aproximadamente 1/3 con respecto a la dosis administrada previamente. En divulgaciones adicionales, la dosis se reduce en aproximadamente el 40 %, 50 %, 60 %, 70 % o más con respecto a la dosis administrada previamente, o a una dosis que varía del aproximadamente 40 % al aproximadamente 70 %, o del aproximadamente 50 % al aproximadamente 70 % de la dosis administrada previamente.

Por ejemplo, cuando el paciente ha estado recibiendo aproximadamente 2.403 mg/día de pirfenidona, la dosis de pirfenidona se reduce hasta un intervalo de aproximadamente 1.200 mg/día a aproximadamente 1.700 mg/día, o un intervalo de aproximadamente 1.400 mg/día a aproximadamente 1.650 mg/día, durante el uso concomitante con ciprofloxacina.

Como otro ejemplo, cuando el paciente ha estado recibiendo aproximadamente 1.800 mg/día de pirfenidona, la dosis de pirfenidona se reduce hasta un intervalo de aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1.300 mg/día, o un intervalo de aproximadamente 1.000 mg/día a aproximadamente 1.250 mg/día, durante el uso concomitante con

ciprofloxacina.

Se entiende que, en dichas realizaciones que implican la reducción de la dosis, tras la interrupción de la ciprofloxacina a una dosis de 750 mg o superior (o de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg, o de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg), por ejemplo, dos veces al día, la dosis de la pirfenidona se valora de nuevo hasta la dosis máxima recomendada para el paciente. En algunas realizaciones, la dosis de la pirfenidona se valora de nuevo hasta una dosis que no es inferior a 2.400 o 2.403 mg/día.

Como se ha indicado anteriormente, en cualquiera de las divulgaciones descritas en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, la interrupción o la reducción de la dosis, los envases y kits, y/o los métodos de preparación o envasado de la pirfenidona, la pirfenidona, usos, métodos, envases, kits, consejos , advertencias, suspensión o valoración de la dosis pueden aplicarse no solo a la dosis oral de 750 mg de ciprofloxacina, por ejemplo, dos veces al día, sino también a cualquier otra dosis equivalente administrada por otra vía. La dosificación intravenosa (i.v.) de ciprofloxacina a 400 mg i.v. tres veces al día (cada 8 horas) se considera el equivalente de 750 mg por vía oral dos veces al día.

Envases, kits, métodos de envasado y métodos de administración

En otra divulgación, se proporciona un envase o kit que comprende pirfenidona, opcionalmente, en un recipiente, y un prospecto, etiqueta del envase, instrucciones u otra etiqueta que incluya instrucciones o indicaciones para cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento.

El prospecto, la etiqueta del envase, las instrucciones u otro etiquetado pueden comprender además instrucciones para tratar a un paciente en necesidad de pirfenidona, por ejemplo, con FPI o cualquier otro trastorno o enfermedad desvelados en el presente documento mediante la administración de pirfenidona, por ejemplo, a una dosis de 2.400 mg o 2.403 mg al día.

Una divulgación relacionada proporciona un método de preparación o envasado de un medicamento de pirfenidona que comprende envasar pirfenidona, opcionalmente, en un recipiente, junto con un prospecto o una etiqueta del envase o instrucciones para cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento.

En algunas divulgaciones, se desvela un método de tratamiento de un paciente que necesita pirfenidona que comprende proporcionar, vender o administrar cualquiera de los kits desvelados en el presente documento a un hospital, médico o paciente.

En algunas divulgaciones, se proporciona un método de tratamiento de un paciente que necesita ciprofloxacina a 750 mg que comprende proporcionar o administrar un kit que comprende ciprofloxacina junto con un prospecto o etiqueta de envase o instrucciones para cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento, a un hospital, médico o paciente.

La divulgación se entenderá de manera más completa por referencia a los siguientes ejemplos que detallan realizaciones ilustrativas de la divulgación. Sin embargo, no se han de interpretar como limitantes del alcance de la divulgación.

En el presente documento, se desvelan, pero no se reivindican:

1. La pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, en el que la dosis de pirfenidona para su administración a un paciente se reduce en de aproximadamente la mitad a aproximadamente un tercio, preferentemente un tercio, durante la administración concomitante de ciprofloxacina a una dosis oral de 750 mg, o a una dosis oral de 650 mg a 850 mg, o a una dosis oral de 700 mg a 800 mg, por ejemplo, de 750 mg dos veces al día (1.500 mg/día), o a una dosis por vía intravenosa (i.v.) de 400 mg i.v. tres veces al día.

2a. La pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, en el que la pirfenidona es para su administración al paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz, y evitar la administración concomitante de ciprofloxacina a una dosis oral de 700 mg o superior, o a una dosis oral de 750 mg o superior, por ejemplo, una dosis oral de 750 mg o superior dos veces al día (1.500 mg o más al día), o a una dosis intravenosa (i.v.) de 400 mg o superior i.v. tres veces al día.

2b. La pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, en el que la administración de pirfenidona comprende un período de tiempo durante el que se evita la pirfenidona mientras se administra la ciprofloxacina a una dosis oral de 700 mg o superior, o a una dosis oral de 750 mg o superior, por ejemplo, una dosis oral de 750 mg o superior dos veces al día (1.500 mg o superior al día), o a una dosis intravenosa de 400 mg o superior i.v. tres veces al día. Se entiende que, de acuerdo con este aspecto, una vez que se interrumpe la ciprofloxacina, se reinicia la pirfenidona.

3. La pirfenidona para uso de la realización 1, en la que la dosis de pirfenidona se reduce de aproximadamente 2.403 mg/día a una dosis que varía de aproximadamente 1.400 mg/día a aproximadamente 1.650 mg/día, opcionalmente, 1.602 mg/día, durante la administración de ciprofloxacina.

4. La pirfenidona para su uso de la realización 1, en el que la dosis de pirfenidona se reduce de aproximadamente 1.800 mg/día a una dosis que varía de aproximadamente 1.000 mg/día a aproximadamente 1.250 mg/día, opcionalmente, 1.200 mg/día, durante la administración de ciprofloxacina.

5. La pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que el uso de la pirfenidona es para evitar la posibilidad de reducir la eliminación de pirfenidona o la posibilidad de aumentar la exposición a la pirfenidona.

6. La pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 1-5, en el que la dosis diaria total de pirfenidona se administra al paciente en dosis divididas tres veces al día, con alimentos.

7. La pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que la pirfenidona se administra en formas farmacéuticas unitarias que son cápsulas o comprimidos.

8. La pirfenidona para el uso de la realización 7, en el que la cantidad de pirfenidona en la forma farmacéutica unitaria es de 200 mg o 267 mg.

9. La pirfenidona para el uso de la realización 3, en el que, durante la administración concomitante con ciprofloxacina, se administran 534 mg de pirfenidona al paciente tres veces al día, con alimentos.

10. La pirfenidona para el uso de la realización 3, en el que, durante la administración concomitante con ciprofloxacina, se administra pirfenidona a una dosis diaria total de 1.602 mg.

11. La pirfenidona para el uso de la realización 3, en el que, durante la administración concomitante con ciprofloxacina, se administra pirfenidona a una dosis diaria total de aproximadamente 1.600 mg.

12. La pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 1-11, en el que el paciente tiene fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

13. La pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 1-11, en el que el paciente tiene un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune.

14. La pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 1-11, en el que el paciente padece una enfermedad seleccionada entre fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, rechazo crónico de trasplantes de pulmón, esclerodermia, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) primaria o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, una afección fibrótica del pulmón, enfermedades autoinmunes pulmonares, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias postquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética o lesiones en la piel, fibrosis de los ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia gram-negativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofascial (MPS); shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Graves; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmune; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia autoinmune; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluyendo la fibrosis hepática; enfermedad renal aguda o crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome del intestino irritable; pirexia; restenosis; malaria cerebral; ictus o lesión isquémica; traumatismo neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo o crónico; alergias, incluyendo la rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinoviitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinoviitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma metastásico de mama, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico o cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, lupus o fibromialgia; SIDA u otras enfermedades virales tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias tanto benignas o malignas), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastático, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama

metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC); metástasis ósea; trastornos de dolor incluyendo dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental o dolor por artritis; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular o hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de señalización de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, incluyendo las afecciones asociadas a la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia o dolor); hipoxia de órganos; agregación plaquetaria inducida por la trombina; o enfermedades causadas por protozoos.

15. La ciprofloxacina para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con ciprofloxacina, por ejemplo, con una infección bacteriana, en el que la dosis de ciprofloxacina es una dosis oral de 750 mg, o una dosis oral de 650 mg a 850 mg, o una dosis oral de 700 mg a 800 mg, por ejemplo, 750 mg dos veces al día (1.500 mg/día), o una dosis intravenosa (i.v.) de 400 mg i.v. tres veces al día, durante la administración concomitante de pirfenidona, en el que la dosis de pirfenidona para la administración al paciente se reduce en aproximadamente de la mitad a aproximadamente un tercio, preferentemente un tercio.

16. La ciprofloxacina para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con ciprofloxacina, en el que la ciprofloxacina es para la administración a una dosis oral de 700 mg o superior, o a una dosis oral de 750 mg o superior, por ejemplo, una dosis oral de 750 mg o superior dos veces al día (1.500 mg o más al día), o a una dosis intravenosa (i.v.) de 400 mg o superior i.v. tres veces al día, en el que (a) se evita la pirfenidona durante la administración concomitante de la ciprofloxacina; o (b) se evita la ciprofloxacina durante la administración concomitante de la pirfenidona.

17. La ciprofloxacina para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con ciprofloxacina, en el que la administración de ciprofloxacina se produce durante un período de tiempo en el que se evita la pirfenidona mientras se administra ciprofloxacina a una dosis oral de 700 mg o superior, o a una dosis oral de 750 mg o superior, por ejemplo, a una dosis oral de 750 mg o superior dos veces al día (1.500 mg o más al día), o a una dosis intravenosa de 400 mg o superior i.v. tres veces al día. Se entiende que, de acuerdo con dicho aspecto, una vez que se interrumpe la ciprofloxacina, se reinicia la pirfenidona.

18. La ciprofloxacina para el uso de la realización 15, en el que la dosis de la pirfenidona se reduce de aproximadamente 2.403 mg/día a una dosis que varía de aproximadamente 1.400 mg/día a aproximadamente 1.650 mg/día, opcionalmente, 1.602 mg/día, durante la administración de la ciprofloxacina.

19. La ciprofloxacina para el uso de la realización 15, en el que la dosis de la pirfenidona se reduce de aproximadamente 1.800 mg/día a una dosis que varía de aproximadamente 1.000 mg/día a aproximadamente 1.250 mg/día, opcionalmente, 1.200 mg/día, durante la administración de la ciprofloxacina.

20. La ciprofloxacina para el uso de cualquiera de las realizaciones 16-17, en el que se evita la pirfenidona para evitar la posibilidad de una reducción de la eliminación de la pirfenidona o la posibilidad de un aumento de la exposición a la pirfenidona.

21. La ciprofloxacina para el uso de la realización 15, en el que, durante la administración concomitante con ciprofloxacina, se administran 534 mg de pirfenidona al paciente tres veces al día, con alimentos.

22. La ciprofloxacina para el uso de la realización 15, en el que, durante la administración concomitante con ciprofloxacina, la pirfenidona se administra a una dosis diaria total de 1.602 mg.

23. La ciprofloxacina para el uso de la realización 15, en el que, durante la administración concomitante con ciprofloxacina, la pirfenidona se administra a una dosis diaria total de aproximadamente 1.600 mg.

24. La ciprofloxacina para el uso de una cualquiera de las realizaciones 15-23, en el que el paciente tiene fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

25. La ciprofloxacina para el uso de cualquiera de las realizaciones 15-23, en el que el paciente tiene un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune.

26. La ciprofloxacina para el uso de cualquiera de las realizaciones 15-23, en el que el paciente padece una enfermedad seleccionada entre fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, rechazo crónico de trasplantes de pulmón, esclerodermia, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) primaria o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, una afección fibrótica del pulmón, enfermedades autoinmunes pulmonares, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias postquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética o lesiones en la piel, fibrosis de los ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide;

espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia gram-negativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofascial (MPS); shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Graves; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmune; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia autoinmune; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluyendo la fibrosis hepática; enfermedad renal aguda o crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome del intestino irritable; pirexia; restenosis; malaria cerebral; ictus o lesión isquémica; traumatismo neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo o crónico; alergias, incluyendo la rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinoviitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinoviitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma metastásico de mama, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico o cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, lupus o fibromialgia; SIDA u otras enfermedades virales tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias tanto benignas o malignas), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastático, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC); metástasis ósea; trastornos de dolor incluyendo dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental o dolor por artritis; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular o hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de señalización de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, incluyendo las afecciones asociadas a la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia o dolor); hipoxia de órganos; agregación plaquetaria inducida por la trombina; o enfermedades causadas por protozoos.

27. Uso de pirfenidona a una dosis diaria total que se reduce en aproximadamente de la mitad a aproximadamente un tercio, durante el uso concomitante de ciprofloxacina a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg dos veces al día.

28. Pirfenidona para su uso a una dosis diaria total que se reduce, en aproximadamente de la mitad a aproximadamente un tercio, durante el uso concomitante de ciprofloxacina a una dosis de entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 850 mg dos veces al día.

29. El uso de la realización 27, o la pirfenidona para el uso de la realización 28, en el que el uso concomitante de ciprofloxacina es a una dosis de entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 800 mg dos veces al día.

30. El uso de la realización 27, o la pirfenidona para el uso de la realización 28, en el que el uso concomitante de ciprofloxacina es a una dosis de 750 mg dos veces al día (1.500 mg/día).

31. El uso o pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-30, en el que la dosis diaria total de pirfenidona se reduce de aproximadamente 2.403 mg/día a entre aproximadamente 1.400 mg/día y aproximadamente 1.650 mg/día.

32. El uso o la pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-30, en el que la dosis diaria total de pirfenidona se reduce de aproximadamente 2.403 mg/día a aproximadamente 1.602 mg/día.

33. El uso o la pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-30, en el que la dosis diaria total de pirfenidona se reduce de aproximadamente 1.800 mg/día a entre aproximadamente 1.000 mg/día y aproximadamente 1.250 mg/día.

34. El uso o la pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-30, en el que la dosis diaria total de pirfenidona se reduce de aproximadamente 1.800 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día.

35. El uso o la pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 27-34 para evitar la posibilidad de una reducción de la eliminación de la pirfenidona o la posibilidad de un aumento de la exposición a la pirfenidona.

36. El uso o la pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-35, en el que la dosis diaria total de pirfenidona es para la administración en dosis divididas tres veces al día, con alimentos.

37. El uso o la pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 27-36, en el que la pirfenidona está en una o más formas farmacéuticas unitarias que son cápsulas o comprimidos.

38. El uso o la pirfenidona para el uso de la realización 37, en el que la cantidad de pirfenidona en cada una de las una o más formas farmacéuticas unitarias es de 200 mg o 267 mg.

39. El uso o la pirfenidona para el uso de la realización 37, en el que la pirfenidona está en una cápsula de 267 mg.

40. El uso o la pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-32, 35-39, en el que la cantidad de pirfenidona es de 534 mg, en dos formas farmacéuticas unitarias para la administración tres veces al día, con alimentos.

41. El uso o la pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-31, 35-40, en el que la dosis diaria total de pirfenidona se reduce a 1.602 mg/día.

42. El uso o la pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-31, 35-40, en el que la dosis diaria total de pirfenidona se reduce hasta aproximadamente 1.600 mg/día.

43. El uso o la pirfenidona para el uso de una cualquiera de las realizaciones 27-42 en un paciente que tiene fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

44. El uso o la pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 27-42, en un paciente que tiene un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune.

45. El uso o la pirfenidona para el uso de cualquiera de las realizaciones 27-42 en un paciente que padece una enfermedad seleccionada entre fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, rechazo crónico de trasplantes de pulmón, esclerodermia, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) primaria o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, una afección fibrótica del pulmón, enfermedades autoinmunes pulmonares, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias postquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética o lesiones en la piel, fibrosis de los ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia gram-negativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofascial (MPS); shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Graves; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmune; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia autoinmune; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluyendo la fibrosis hepática; enfermedad renal aguda o crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome del intestino irritable; pirexia; restenosis; malaria cerebral; ictus o lesión isquémica; traumatismo neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo o crónico; alergias, incluyendo la rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinoviitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinoviitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma metastásico de mama, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico o cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, lupus o fibromialgia; SIDA u otras enfermedades virales tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias tanto benignas o malignas), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastático, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC); metástasis ósea; trastornos de dolor incluyendo dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental o dolor por artritis; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular o hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de señalización de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, incluyendo las afecciones asociadas a la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia o dolor); hipoxia de órganos; agregación plaquetaria inducida por la trombina; o enfermedades causadas por protozoos.

46. Uso de pirfenidona a una dosis diaria total de 1.602 mg/día, para el tratamiento de un trastorno fibrótico en un paciente que recibe de forma concomitante ciprofloxacina a una dosis de 750 mg tres veces al día.

47. Pirfenidona para su uso a una dosis diaria total de 1.602 mg/día para el tratamiento de un trastorno fibrótico en un paciente que recibe de forma concomitante ciprofloxacina a una dosis de 750 mg tres veces al día

48. Uso de pirfenidona o pirfenidona para el uso de acuerdo con las realizaciones 46 y 47, adaptado para la administración en una o más formas farmacéuticas unitarias tres veces al día.

49. Uso de pirfenidona o pirfenidona para el uso de acuerdo con la realización 48, en el que la forma farmacéutica unitaria es una cápsula de 267 mg.

50. Uso de la pirfenidona o pirfenidona para el uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 46-49, en el que el trastorno fibrótico se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática (FPI), bronquiolitis obliterante (BO), fibrosis renal y la esclerodermia.

51. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y 1.602 mg de pirfenidona en una o más formas farmacéuticas unitarias para su uso para el tratamiento de un trastorno fibrótico en un paciente que recibe de forma concomitante ciprofloxacina a una dosis de 750 mg dos veces al día.

52. La composición farmacéutica de acuerdo con la realización 51, la que el trastorno fibrótico se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática (FPI), bronquiolitis obliterante (BO), fibrosis renal y esclerodermia.

53. Un envase o kit que comprende (a) pirfenidona, opcionalmente, en un recipiente; y (b) un prospecto, una etiqueta del envase, instrucciones u otro etiquetado para el uso o pirfenidona para el uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 27-52.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1

Estudio sin enmascaramiento de Fase 1 para determinar el impacto de la ciprofloxacina en la farmacocinética y en la seguridad de la pirfenidona

Se llevó a cabo un estudio cruzado sin enmascaramiento de Fase 1 para investigar el impacto de la administración de ciprofloxacina en la farmacocinética y seguridad de la pirfenidona. El estudio incluyó a 27 sujetos sanos. Los sujetos se inscribieron en un centro clínico de Fase 1 y se exploraron hasta 28 días antes de la dosis. Tras cumplir con los criterios de inclusión/exclusión, los sujetos fueron admitidos en el centro clínico el Día -1, en la preparación para la administración con una sola dosis de 801 mg de pirfenidona con comida el Día 1. Se extrajeron muestras de sangre y de orina de los sujetos para el análisis farmacocinético (PK) de la pirfenidona y su metabolito principal, la 5-carboxi-pirfenidona, antes de la administración (sola PK de la sangre) y en varios momentos durante las 32 horas (h) posteriores a la dosis de pirfenidona. Los sujetos fueron dados de alta del centro clínico el Día 2 después de la evaluación de la seguridad y la recogida de muestras PK final. Los Días 2 a 7, los sujetos recibieron ciprofloxacina, un inhibidor moderado del CYP1A2 (autoadministrado, mientras estaban fuera del centro clínico). Los Días 2 a 6, los sujetos completaron tarjetas diarias, en las que se registraron las dosis de ciprofloxacina y cualquier acontecimiento adverso (AA) experimentado. El Día 5, los sujetos volvieron al centro clínico. El Día 6, cada sujeto recibió una sola dosis de 801 mg de pirfenidona además de la ciprofloxacina. Se recogieron muestras de sangre y de orina para el análisis PK de la pirfenidona y la 5-carboxi-pirfenidona, usando el mismo programa de muestreo que el Día 1. Todos los sujetos fueron dados de alta el Día 7 tras la evaluación de la seguridad y la recogida de muestras PK final. Se realizó una llamada telefónica de seguimiento aproximadamente 24 horas después de que los sujetos fueran dados de alta del centro clínico (Día 8).

La ciprofloxacina inhibe la actividad de CYP1A2 [Karjalainen *et al*., *Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology* 103: 157-165 (2008)]. La dosis seleccionada de ciprofloxacina (750 mg dos veces al día) es superior a las dosis típicas prescritas de 250 a 500 mg dos veces al día, y se seleccionó para aumentar al máximo los efectos de inhibición de CYP1A2 de dicho fármaco. La duración de la administración de ciprofloxacina, antes de la administración concurrente de pirfenidona y la toma de muestras PK posterior, fue de 4 días. Dada la corta semivida de la ciprofloxacina (aproximadamente 3-5 horas), el estado estacionario se alcanzaría en el transcurso de los 4 días de dosificación.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 18 a 55 años (ambos inclusive) en el momento del consentimiento.
- Índice de masa corporal (IMC) de 18 kg/m^2 a 40 kg/m^2 (ambos inclusive).
- No encontrase en estado de gestación.
- Abstinencia de alcohol desde las 48 h previas a la dosis hasta la visita final del estudio.

- Buen estado de salud según lo indicado por la historia clínica, EL examen físico, los signos vitales, el electrocardiograma (ECG) y las evaluaciones de laboratorio clínico.

Los criterios de exclusión incluían los siguientes:

- Historia de trastornos cardiovasculares, respiratorios, hepáticos, renales, gastrointestinales, endocrinos o neurológicos activos que puedan alterar la absorción, el metabolismo o la eliminación de los fármacos.
- Antecedentes de enfermedad clínicamente significativa en el transcurso de los 30 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio.
- Acontecimiento adverso (AA) previo, reacción alérgica o sensibilidad a la ciprofloxacina.
- Consumo de pomelo, zumo de pomelo o cualquier zumo de fruta en el transcurso de las 48 h previas a la primera dosis del fármaco de estudio.
- Uso de productos que contengan alcohol, cafeína o xantina en el transcurso de las 48 h previas a la dosis.
- Consumo de verduras crucíferas (es decir, brócoli, coles de Bruselas, col rizada, etc.) o carne a la brasa en el transcurso de las 48 horas previas a la dosis.
- Uso de productos de tabaco en el transcurso de los 3 meses de la primera dosis del fármaco de estudio.
- Uso de medicaciones concomitantes (incluyendo fármacos de venta sin receta).

Dosis

Pirfenidona 801 mg (administrada como 3 cápsulas de 267 mg) por vía oral con comida, por la mañana de los Días 1 y 6.

Ciprofloxacina en comprimidos de 750 mg por vía oral, de la siguiente manera:

- Día 2: 750 mg por la noche.
- Días 3-6: 750 mg dos veces al día.
- Día 7: 750 mg por la mañana.

La dosis administrada dos veces al día de 750 mg de ciprofloxacina se seleccionó como la más probable en producir una inhibición moderada y relativamente selectiva de la actividad de CYP1A2 [Karjalainen *et al., Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology* 103: 157-165 (2008)]. Esta dosis está aprobada para su uso en infecciones graves, pero es superior a la dosis más comúnmente prescrita de 500 mg dos veces, proporcionando, de este modo, un escenario de "peor caso" para la inhibición de CYP1A2 moderada, selectiva.

Duración del tratamiento: pirfenidona los Días 1 y 6; ciprofloxacina los Días 2 a 7.

Métodos estadísticos

Farmacocinética: se definió la población PK como los sujetos que habían recibido ambas dosis de pirfenidona (Días 1 y 6), que tenían al menos 4 muestras PK de plasma, que habían cumplido al menos un 80 % de la dosificación de ciprofloxacina en los Días 2, 3 y 4 (es decir, que habían recibido al menos 3.000 mg de la dosis por mandato del protocolo), y que habían recibido la cantidad completa de todas las dosis de ciprofloxacina en los Días 5, 6 y 7 (3.750 mg en total).

Se usaron tanto métodos no compartimentales como un modelo de población PK derivado anteriormente (es decir, compartimental) para analizar los datos de concentración en plasma-tiempo y para caracterizar los parámetros PK de cada sujeto. Los efectos de la administración concomitante de ciprofloxacina en la pirfenidona y su metabolito principal, la 5-carboxi-pirfenidona, $AUC_{0-\infty}$ y $C_{máx}$ se analizaron usando criterios aceptados para la bioequivalencia para datos apareados.

Seguridad: la población de seguridad se definió como los sujetos que recibieron cualquier cantidad de pirfenidona o ciprofloxacina.

Resultados

Características basales de los sujetos: el grupo de estudio consistía en 17 varones y 10 mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y 49 años (mediana de 24 años). El grupo de estudio era predominantemente de raza blanca (21 sujetos, 77,8 %) con 2 sujetos (7,4 %) de cada una de las razas india americana/nativa de Alaska, asiática y negra/afroamericana. El IMC variaba de 18,6 a 32,6 kg/m^2 (mediana de 24,4 kg/m^2). En general, los historiales clínicos no tenían nada destacable, y ninguno de los sujetos estaba recibiendo medicamentos concomitantes al inicio del estudio.

Resultados farmacocinéticos: para la administración concomitante de la pirfenidona con la ciprofloxacina, las diferencias en la $C_{máx}$ y en el $T_{máx}$ (tiempo hasta la concentración en plasma máxima) fueron modestas entre el Día 1/2 y el Día 6/7; la media geométrica de la $C_{máx}$ fue aproximadamente un 20 % superior el Día 6/7, mientras que la mediana de $T_{máx}$ fue igual en ambas ocasiones (2 h). La semivida de eliminación terminal aparente para la pirfenidona se prolongó ligeramente el Día 6/7, pero se mantuvo relativamente corta (media geométrica de 4,1 h frente a 2,4 h el Día 1/2). El efecto más notable de la administración concomitante de la ciprofloxacina en la pirfenidona se observó con $AUC_{0-\infty}$, que fue aproximadamente un 78 % superior con la administración concomitante de ciprofloxacina el Día 6/7 en comparación con el Día 1/2.

Para la 5-carboxi-pirfenidona, las diferencias en la $C_{máx}$ y en el $T_{máx}$ también fueron modestas si se comparan las del Día 1/2 con las del Día 6/7; la tendencia para la $C_{máx}$ se invirtió (40 % inferior con la administración concomitante de ciprofloxacina el Día 6/7), y las estimaciones de la mediana de $T_{máx}$ volvieron a ser idénticas. Las tendencias de la semivida de eliminación terminal aparente fueron similares a las observadas para la pirfenidona; ligeramente más prolongada el Día 6/7, pero permaneciendo relativamente corta (media geométrica de 4,0 h frente a 2,6 h el Día 1/2). El efecto de la administración concomitante de ciprofloxacina en la $AUC_{0-\infty}$ de la 5-carboxi-pirfenidona fue menos destacado; la media geométrica del Día 6/7 resultó ser solo un 7,7 % inferior a la del Día 1/2.

Basándose en criterios de bioequivalencia, la administración concomitante de ciprofloxacina con pirfenidona produce un aumento estadísticamente significativo en $AUC_{0-\infty}$ (la proporción de las medias geométricas [GMR] [intervalo de confianza (IC) del 90 %] de 1,81 [1,70-1,93]). La magnitud del efecto (aumento inferior al doble de la exposición) indica que la ciprofloxacina se clasificaría como un inhibidor moderado de la eliminación de la pirfenidona a la dosis administrada de 750 mg (EMEA 2010; FDA de EE.UU., 2006). El efecto sobre la $C_{máx}$ de la pirfenidona fue más modesto, pero siguió siendo estadísticamente significativo (GMR [IC del 90 %] de 1,23 [1,14-1,31]). No hubo un efecto estadísticamente significativo de la administración concomitante de ciprofloxacina en la $AUC_{0-\infty}$ de la 5-carboxi-pirfenidona (GMR [IC del 90 %] de 0,96 [0,92-1,00]). Sin embargo, el retraso en la eliminación de la pirfenidona produjo una reducción estadísticamente significativa de la $C_{máx}$ de la 5-carboxi-pirfenidona (GMR [IC del 90 %] de 0,62 [0,57-0,66]).

Resultados de seguridad: Se informó de veinticinco acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET) por parte de 9 sujetos (33,3 %). Para la mayoría de estos 9 pacientes, la mayor gravedad del AA fue leve (7 sujetos, 25,9 %); mientras que para los 2 sujetos (7,4 %), el AA más grave informado fue moderado. Se consideró que ambos AA moderados no estaban relacionados con ninguno de los fármacos de estudio.

Para 6 sujetos, la relación más potente de la pirfenidona en cuanto a los AA, evaluada por el investigador, estaba probablemente relacionada con la pirfenidona. Uno de los sujetos experimentó AA consideradas como relacionadas con la pirfenidona el Día 1 (dosis solo con pirfenidona); los 5 sujetos restantes solo experimentaron AA el Día 6 (administración concomitante con ciprofloxacina).

Conclusiones

Se observó un aumento estadísticamente significativo tanto en la $AUC_{0-\infty}$ como en la $C_{máx}$ de la pirfenidona con la administración de ciprofloxacina a 750 mg dos veces al día (una dosis alta de un inhibidor de CYP1A2 moderado y relativamente selectivo) durante 5 días. Sin embargo, la magnitud del efecto fue relativamente modesta: se observaron un aumento del 81 % (es decir, < doble) para $AUC_{0-\infty}$ y un aumento del 23 % en la $C_{máx}$ de la pirfenidona con la administración concomitante de la ciprofloxacina (véase la Figura 1).

Tabla 1. Resumen estadístico de los parámetros farmacocinéticos del plasma, estratificados por día de estudio (n = 27).

Día del estudio	Datos estadísticos	$C_{máx}$ (µg/ml)	$T_{máx}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg*h/ml)
Pirfenidona					
1/2 (antes de la ciprofloxacina)	Media (DT)	10,4 (2,14)	2,2 (0,64)	2,5(0,6)	51,9(14)
	% de CV	20,5	28,8	23,8	27
	Mediana	10,4	2	2,4	53,2
	Mínima, Máxima	6,6, 14,4	1,3	1,4,3,6	30, 88,2

	Media geométrica	10,7	2,2	2,4	50,8
	% de CV geométrico	23,9	35,2	32,2	30,5
6/7 (durante la ciprofloxacina)	Media (DT)	12,7 (2,17)	2,6 (0,85)	4 (0,7)	93,2(20)
	% de CV	17,1	33,3	17,5	21,5
	Mediana	12,8	2	4	95,2
	Mínima, Máxima	7,3, 16,3	1,4,1	2,8, 5,6	47,1, 126,6
	Media geométrica	13	2,3	4,1	90,3
	% de CV geométrico	18,5	39,8	19,1	24,5
5-Carboxi-pirfenidona					
1/2 (antes de la ciprofloxacina)	Media (DT)	6,1 (1,44)	2,3 (0,6)	2,7 (0,73)	30,9 (4,74)
	% de CV	23,4	26,3	27,1	15,3
	Mediana	5,7	2	2,6	30,3
	Mínima, Máxima	4,4,9,4	1,3	1,4,4,6	22,4, 42,9
	Media geométrica	6,5	2,2	2,6	32,6
	% de CV geométrico	27,4	35,2	39,2	16,8
6/7 (durante la ciprofloxacina)	Media (DT)	3,8 (0,8)	2 (0,76)	4,2 (0,93)	29,6 (4,52)
	% de CV	21,1	38,6	22,3	15,3
	Mediana	3,8	2	4	29,1
	Mínima, Máxima	2,6, 5,4	1, 4	2,6, 6,1	19,7, 39,4
	Media geométrica	3,8	2,1	4	30,1
	% de CV geométrico	23,6	48,6	23,5	16,9

$C_{máx}$ = Concentración en plasma máxima
$T_{máx}$ = Tiempo hasta la concentración en plasma máxima
$T_{1/2}$ = Semivida de eliminación terminal aparente
$AUC_{0-\infty}$ = Área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde el punto temporal cero hasta el infinito

Tabla 2. Efecto de la administración concomitante de ciprofloxacina sobre la pirfenidona (n = 27).

Analito/Parámetro	**Proporción de las medias geométricas[a] (Intervalo de confianza del 90 %)[b]**
Pirfenidona $AUC_{0-\infty}$ $C_{máx}$	1,81 (1,70, 1,93) 1,23 (1,14, 1,31)
5-Carboxi-Pirfenidona $AUC_{0-\infty}$ $C_{máx}$	0,96 (0,92, 1,00) 0,62 (0,57, 0,66)

[a] Proporción del Día 6/7 (durante la dosificación de la ciprofloxacina) con respecto al Día 1/2 (antes de la dosificación de la ciprofloxacina)
[b] Para calificarse como equivalente, el intervalo de confianza del 90 % para la proporción de las medias geométricas debe estar completamente entre 0,8 y 1,25.

Ejemplo 2

Estudios de extrapolación *in vitro-in vivo* (IVIVE)

Se ha observado que los datos *in vitro* son útiles para la simulación de las interacciones fármaco-fármaco *in vivo* [Ito *et al.*, "Drug Metabolism and Disposition" 33(6): 837-844 (2005); Karjalainen *et al.*, "Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology" 103: 157-165 (2008); McGinnity *et al.*, "Drug Metabolism and Disposition" 36(6): 1126-1134 (2008); Zhang *et al., Acta Pharmacol Sin* 29(12): 1507-1514 (2008)]. En resumen, el proceso implica la combinación de los conocimientos *in vitro* con respecto a las propiedades de un inhibidor potencial [valores de IC_{50} para varias enzimas citocromo P450 (CYP)] con el conocimiento *in vitro* con respecto a las vías del metabolismo de un sustrato dado (fracción metabolizada por diversas enzimas CYP). Las denominadas extrapolaciones *in vitro-in vivo* (IVIVE) permiten la modelización de los cambios previstos en los valores de la AUC de sustrato y fármaco (ΔAUC)

secundarios a las interacciones fármaco-fármaco [McGinnity *et al.,* "Drug Metabolism and Disposition" 36(6): 1126-1134 (2008)]. A continuación, se proporcionan los resultados de las simulaciones IVIVE realizadas para la pirfenidona, y se compararon con los datos reales del Ejemplo 1.

Simulaciones IVIVE para ciprofloxacina-pirfenidona

Usando los resultados de los datos *in vitro* para la ciprofloxacina y las combinaciones hipotéticas de la fracción de pirfenidona metabolizada por diversas enzimas CYP, se simularon la relación predicha de la AUC para la pirfenidona antes y durante la administración de ciprofloxacina. Esto se realizó mediante la siguiente Ecuación 1 [tomada de McGinnity et al., "Drug Metabolism and Disposition" 36(6): 1126-1134 (2008)]:

$$\Delta AUC = \frac{1}{\sum_{x=1}^{n}\left(\frac{fmx}{1+[I]in,u/Kix}\right)+(1-\sum_{x=1}^{n}\mathrm{fmx})}$$

Ecuación 1

En la que $[I]_{in,u}$ es la concentración de fármaco libre del inhibidor (por ejemplo, ciprofloxacina) que entra en el hígado; K_{ix} es la K_i para la ciprofloxacina para una CYP dada y fm_x es la fracción del fármaco sustrato (pirfenidona) metabolizada por esa enzima CYP. Las estimaciones para $[I]_{in,u}$ y K_{ix} se tomaron de McGinnity *et al.* ["Drug Metabolism and Disposition" 36(6): 1126-1134 (2008)], mientras que las estimaciones de fm_x se variaron basándose en los posibles escenarios para la pirfenidona basándose en los datos *in vitro* existentes.

En estas simulaciones, usando combinaciones hipotéticas de la fracción de pirfenidona metabolizada por diversas enzimas CYP, se simularon las ΔAUC predichas para la pirfenidona con la administración concomitante de ciprofloxacina. Las estimaciones para $[I]_{in,u}$ y K_{ix} se tomaron de Zhang *et al*. [*Acta Pharmacol Sin* 29(12): 1507-1514 (2008)]. A continuación, en la **Tabla 3**, se proporcionan los resultados de las simulaciones para una dosis de ciprofloxacina de 750 mg dos veces al día, usando el "caso base" y las fracciones mayores metabolizadas.

Tabla 3. Impacto predicho de la dosis de 750 mg de administración concomitante de ciprofloxacina sobre la farmacocinética de la pirfenidona en varios escenarios de hipótesis para la fracción de pirfenidona metabolizada por CYP1A2

Caso base				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	78	67,5	0,48	
2C9	78	90	0,0925	
2C19	78	500	0,0925	
2D6	78	500	0,0925	
2E1			0,0925	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,48)				**1,48**
Predominancia postulada de CYP1A2 - 0,70				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	78	67,5	0,70	
2C9	78	90	0,0375	
2C19	78	500	0,0375	
2D6	78	500	0,0375	
2E1			0,0375	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,70)				**1,67**
Predominancia postulada de CYP1A2 - 0,75				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	78	67,5	0,75	
2C9	78	90	0,025	
2C19	78	500	0,025	
2D6	78	500	0,025	
2E1			0,025	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,75)				**1,73**

Predominancia postulada de CYP1A2 - 0,80				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	78	67,5	0,80	
2C9	78	90	0,0125	
2C19	78	500	0,0125	
2D6	78	500	0,0125	
2E1			0,0125	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,80)				**1,78**

En la siguiente Tabla 4, se proporcionan los resultados de las simulaciones para las dosis de ciprofloxacina de 250 o 500 mg dos veces al día utilizando las hipótesis fm_{1A2} de 48 % y 75 %; la única diferencia en las hipótesis para estas simulaciones es la $[I]_{in,u}$ más baja, debido a la dosis más baja. Era de esperar que esta dosis más baja de ciprofloxacina diera lugar a menos de un efecto sobre la eliminación de la pirfenidona. La media de las veces de cambio predichas en la AUC de la pirfenidona es de 1,20 a 1,28 y de 1,35 a 1,52 para la dosis de 250 mg dos veces al día y de 500 mg dos veces al día, respectivamente, en función de las hipótesis para la fracción de pirfenidona metabolizada por CYP1A2 *in vivo*.

Tabla 4. Impacto predicho de la dosis de 250 o 500 mg de administración concomitante de ciprofloxacina sobre la farmacocinética de la pirfenidona en varios escenarios de hipótesis para la fracción de pirfenidona metabolizada por CYP1A2

Caso base (Ciprofloxacina a 250 mg dos veces al día)				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	52	67,5	0,48	
2C9	52	90	0,0925	
2C19	52	500	0,0925	
2D6	52	500	0,0925	
2E1			0,0925	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,48)				**1,20**
Predominancia postulada de CYP1A2 - 0,75 (Ciprofloxacina a 250 mg dos veces al día)				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	52	67,5	0,70	
2C9	52	90	0,0375	
2C19	52	500	0,0375	
2D6	52	500	0,0375	
2E1			0,0375	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,70)				**1,28**
Caso base (Ciprofloxacina a 500 mg dos veces al día)				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	52	67,5	0,75	
2C9	52	90	0,025	
2C19	52	500	0,025	
2D6	52	500	0,025	
2E1			0,025	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,75)				**1,35**
Predominancia postulada de CYP1A2 - 0,75 (Ciprofloxacina a 500 mg dos veces al día)				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	52	67,5	0,80	
2C9	52	90	0,0125	
2C19	52	500	0,0125	
2D6	52	500	0,0125	
2E1			0,0125	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,80)				**1,52**

Inhibición hipotética de CYP distintos de CYP1A2

También se realizaron simulaciones para predecir la posibilidad de interacciones fármaco-fármaco con inhibidores concomitantes de CYP distintos de CYP1A2 tales como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Teniendo en cuenta el hecho de que estos otros CYP contribuyen a una fracción más pequeña del metabolismo *in vivo* de la pirfenidona, se simularon escenarios hipotéticos en los que un fármaco tenía la capacidad teórica de desactivar por completo uno o más de CYP2C9, 2C19, 2D6, y 2E1. Como se muestra en la **Tabla 5**, cabría predecir que la inhibición completa de estos cuatro CYP solo diera lugar a un aumento del 8 % en la AUC de la pirfenidona. No cabría esperar que la inhibición de solo una de estas vías complementarias diera lugar a un aumento de la AUC de la pirfenidona. Cabe señalar que estas simulaciones suponen que CYP1A2 es completamente funcional.

Tabla 5. Impacto predicho de un inhibidor hipotético de CYP2C9, 2C19, 2D6 y/o 2E1 en la exposición PK a la pirfenidona con administración concomitante

Inhibición de los 4 CYP complementarios				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	2,2	5.000	0,75,	
2C9	2,2	0,0001	0,025	
2C19	2,2	0,0001	0,025	
2D6	2,2	0,0001	0,025	
2E1	2,2	0,0001	0,025	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,75				**1,08**
Inhibición de 3 de los 4 CYP complementarios				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	2,2	5.000	0,75,	
2C9	2,2	0,0001	0,025	
2C19	2,2	0,0001	0,025	
2D6	2,2	0,0001	0,025	
2E1	2,2	5.000	0,025	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,75)				**1,05**
Inhibición de 2 de los 4 CYP complementarios				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	2,2	5.000	0,75,	
2C9	2,2	0,0001	0,025	
2C19	2,2	0,0001	0,025	
2D6	2,2	5.000	0,025	
2E1	2,2	5.000	0,025	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,75)				**1,03**
Inhibición de 1 de los 4 CYP complementarios				
CYP	**$[I]_{in,u}$**	**K_i**	**fm**	
1A2	2,2	5.000	0,75,	
2C9	2,2	0,0001	0,025	
2C19	2,2	5.000	0,025	
2D6	2,2	5.000	0,025	
2E1	2,2	5.000	0,025	
ΔAUC predicha (fm_{1A2} = 0,75)				**1,00**

Implicaciones de los resultados de la simulación IVIVE

La ciprofloxacina bloquea solo una, aunque importante, vía del metabolismo de la pirfenidona (CYP1A2). Una revisión exhaustiva de todos los datos pertinentes *in vitro* e *in vivo* para la pirfenidona junto con las simulaciones IVIVE sugiere que CYP1A2 es responsable del 70-80 % del metabolismo *in vivo* de la pirfenidona (como se muestra en la **Tabla 6**). Las simulaciones IVIVE en las que se supuso una fracción significativamente inferior o superior metabolizada por CYP1A2 dieron lugar a predicciones de ΔAUC que eran incompatibles con las proporciones de las AUC observadas en un ensayo clínico de Fase 1 (véase el Ejemplo 1).

Tabla 6. Comparación de los resultados de las simulaciones IVIVE con las observaciones de un estudio de Fase 1 de interacción fármaco-fármaco (que se describe en el Ejemplo 1)

Fármaco que interacciona	**Fuente**	**fm_{1A2}**	**ΔAUC**
		0,48	1,48
Ciprofloxacina	IVIVE	0,70 0,75 0,80	1,67 1,73 1,78
	Estudio clínico (Ejemplo 1)	---	1,81

REIVINDICACIONES

1. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, en donde la terapia con pirfenidona comprende reducir la dosis de pirfenidona administrada a un paciente hasta 1.602 mg/día durante la administración concomitante de ciprofloxacina a una dosis de 750 mg dos veces al día (1.500 mg/día).

2. La pirfenidona para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método es para evitar la posibilidad de una reducción de la eliminación de la pirfenidona o la posibilidad de un aumento de la exposición a la pirfenidona.

3. La pirfenidona para el uso de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la dosis diaria total de pirfenidona se administra al paciente con comida en dosis divididas tres veces al día.

4. La pirfenidona para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la pirfenidona se administra en formas farmacéuticas unitarias que son cápsulas o comprimidos.

5. La pirfenidona para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la cantidad de pirfenidona de la forma farmacéutica unitaria es de 267 mg.

6. La pirfenidona para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el paciente tiene fibrosis pulmonar idiomática (FPI).

7. La pirfenidona para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el paciente tiene un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune.

8. La pirfenidona para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el paciente padece una enfermedad seleccionada entre fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, rechazo crónico de trasplantes de pulmón, esclerodermia, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) primaria o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, una afección fibrótica del pulmón, enfermedades pulmonares autoinmunes, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias postquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética o lesiones en la piel, fibrosis de los ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia gram-negativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofascial (MPS); shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Graves; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmune; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia autoinmune; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluyendo fibrosis hepática; enfermedad renal aguda o crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome del intestino irritable; pirexia; restenosis; malaria cerebral; ictus o lesión isquémica; traumatismo neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo o crónico; alergias, incluyendo rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinoviitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinoviitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma metastásico de mama, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico o cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, lupus o fibromialgia; SIDA u otras enfermedades virales tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias tanto benignas como malignas), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC); metástasis ósea; trastornos de dolor incluyendo dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor dental o dolor por artritis; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular o hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de señalización de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, incluyendo las afecciones asociadas a la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia o dolor); hipoxia de órganos; agregación plaquetaria inducida por la trombina; o enfermedades causadas por protozoos.

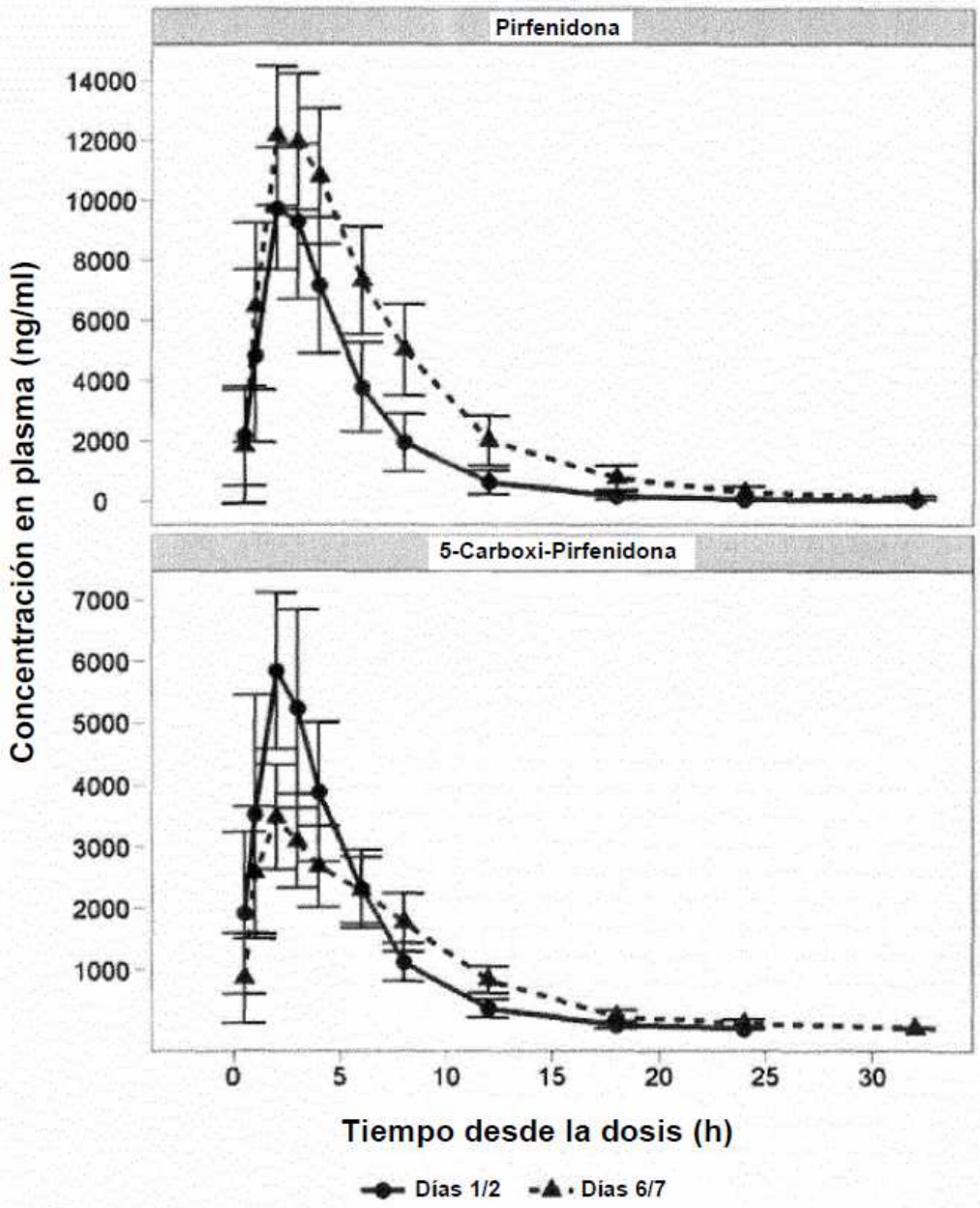

Pirfenidona
5-Carboxi-Pirfenidona
Concentración en plasma (ng/ml)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo desde la dosis (h)
Días 1/2
Días 6/7

FIGURA 1