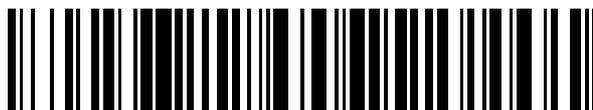


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 850**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 31/095** (2006.01)

**A61K 31/085** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2015 PCT/US2015/029449**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15171749**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2015 E 15789358 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3139912**

54 Título: **Método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática**

30 Prioridad:

**08.05.2014 US 201461990603 P**

**02.06.2014 US 201462006692 P**

**18.09.2014 US 201414490623**

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

**12.11.2020**

73 Titular/es:

**MEDICINOVA, INC. (100.0%)**

**4275 Executive Square, Suite 300**

**La Jolla, California 92037, US**

72 Inventor/es:

**MATSUDA, KAZUKO y**

**IWAKI, YUICHI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 792 850 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática

## Referencias cruzadas para solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la anterior solicitud provisional U.S. Nº 61/990.603, presentada el 8 de mayo, 2014. La solicitud provisional U.S. Nº 62/006.692, presentada el 2 de junio, 2014, y la Solicitud U.S. Nº 14/490.623 presentada el 9/18/2014.

## Campo

10 Esta tecnología se refiere a métodos para inhibir o tratar la fibrosis pulmonar, afecciones que conducen o derivan de ella, y/o efectos negativos de cada uno de las mismas mediante la administración de ácidos fenoxialquilcarboxílicos, tales como MN-001 y MN-002.

## Antecedentes

15 La fibrosis pulmonar (FP) describe una afección en la que el tejido pulmonar se vuelve grueso, rígido, y con cicatrices. En algunos casos, la causa de la fibrosis (cicatrización) se puede determinar, pero en algunos otros casos la causa sigue sin conocerse. Cuando no se conoce la causa del desarrollo de la fibrosis pulmonar (y se cumplen determinados criterios radiográficos y/o patológicos para la fibrosis pulmonar), la enfermedad se denomina fibrosis pulmonar idiopática o FPI.

20 Existen más de 200 enfermedades relacionadas con los pulmones conocidas como enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), las cuales también se refieren como enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas o EPID. Debido a que estas enfermedades afectan al intersticio, el espacio que rodea los alveolos, las EPIs se clasifican como un grupo. Sin embargo, las EPIs pueden afectar sólo a otras partes de los pulmones. Muchas EPIs tienen características similares a la FPI y la mayoría dan como resultado la fibrosis pulmonar.

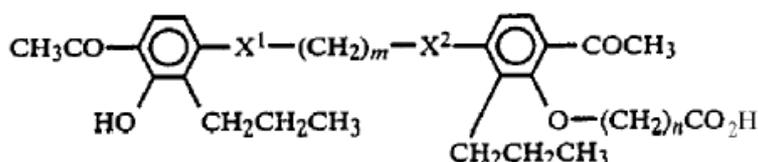
25 Un estudio reciente estima la prevalencia de todas las EPIs en los Estados Unidos en aproximadamente 500.000, siendo la FPI la más común. En los Estados Unidos, la FPI afecta de 132.000 a 200.000 personas. Cada año se diagnostican aproximadamente 50.000 nuevos casos y unos 40.000 americanos mueren de FPI cada año. Hay información limitada sobre la prevalencia de la FPI en la Unión Europea (UE). La estimación actual sobre la incidencia de la FPI en la UE es de 37.000 a 40.000 personas; en el Reino Unido se diagnostican más de 5.000 nuevos casos cada año. Se espera que el número de individuos diagnosticados con FPI continúe incrementando. Esto es probablemente resultado de la mayor esperanza de vida, un mejor entendimiento clínico de la FPI, y de un diagnóstico más temprano y preciso.

30 La FPI no tiene un perfil demográfico específico; se encuentra en la mismas proporciones en entornos urbanos y rurales. Antecedentes de tabaquismo y determinados factores genéticos se han asociado con un mayor riesgo de FPI, y una variedad de estudios publicados han indicado que aproximadamente dos de cada tres de los individuos con FPI tienen antecedentes de tabaquismo. La FPI afecta más a los hombres que las mujeres y normalmente aparece entre las edades de los 50 y los 70 años.

35 La Patente WO 2006/134022 divulga un medicamento que comprende un inhibidor MRP4 y el antagonista LTD4 MN-001 (Compuesto (IA)) para usar en el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, que incluyen a la fibrosis pulmonar idiopática.

## Compendio

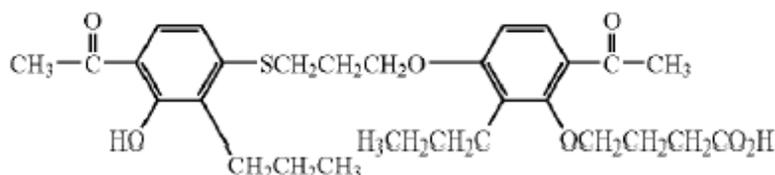
40 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), un éster del compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma de cada uno de los anteriores, para emplear en un método para tratar a un paciente diagnosticado con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), el método que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto, el éster, o la sal como el único ingrediente activo;



(I)

en donde m es un número entero de 2 a 5 inclusive, y n es un número entero de 3 a 8 inclusive, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan cada uno independientemente azufre, oxígeno, un grupo sulfinilo (-S(O)-), o un grupo sulfonilo (-S(O)<sub>2</sub>-), a condición de que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> no sean oxígeno de manera simultánea.

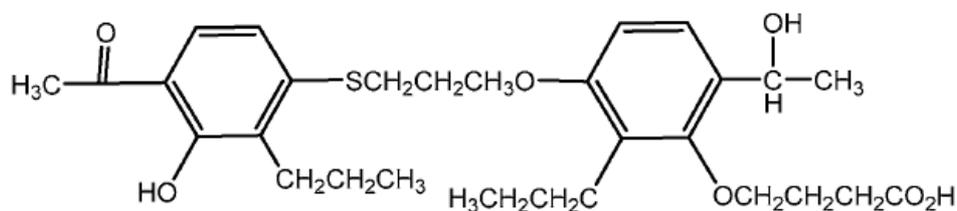
En una realización el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IA):



(IA).

5

En otro aspecto de la divulgación el metabolito del compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IB):



(IB).

10

Cabe destacar que el alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquiera de las referencias en la descripción a los métodos del tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para emplear en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

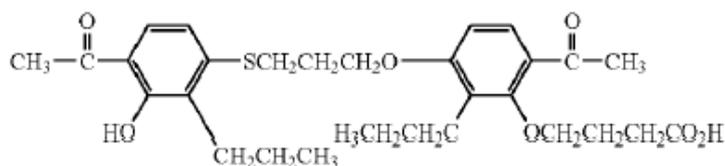
15

Preferiblemente, el compuesto se administra de manera oral. El compuesto se puede proporcionar como una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o una cápsula, y, más preferiblemente, el compuesto está presente en una forma polimórfica cristalina ortorrómbica. El compuesto se puede administrar también como una forma de dosificación líquida. En un aspecto de estos métodos, el compuesto se administra en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 4.000 mg/día, dividido en una, dos, o tres partes.

20

En un aspecto de estos métodos, se inhibe la cicatrización pulmonar del paciente con FPI. También se pueden reducir y/o inhibir los niveles pulmonares elevados de hidroxiprolina del paciente con FPI. A veces se reduce la elevada densidad pulmonar del paciente con FPI, y otras veces, se reduce el recuento celular total (TCC, de sus siglas en inglés) en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF, de sus siglas en inglés).

Se describe un método para tratar a un paciente diagnosticado con FPI, el método que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IA), un éster del compuesto de Fórmula (IA):

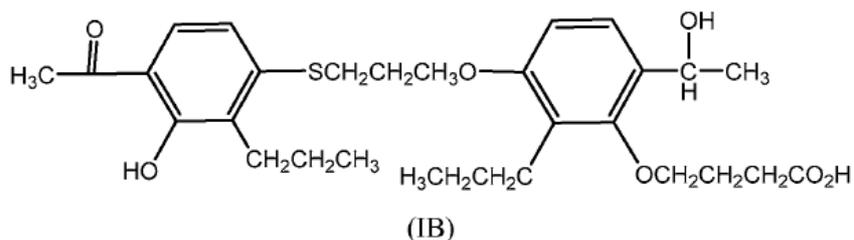


(IA)

o una sal aceptable farmacéuticamente de cada uno de los anteriores.

25

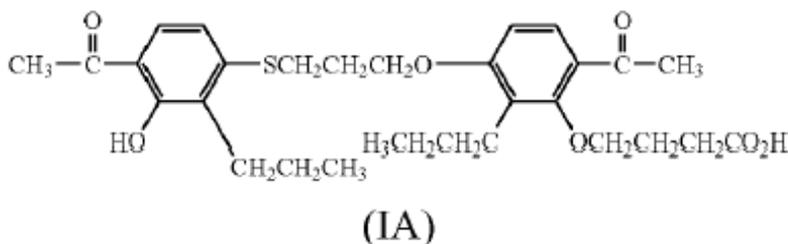
Se describe también un método para tratar a un paciente diagnosticado con FPI, el método que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IB), un éster del compuesto de Fórmula (IB):



o una sal aceptable farmacéuticamente de cada uno de los anteriores.

Y en otro método se proporciona uno de los tratamientos de un paciente diagnosticado con FPI, el método que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IA), un éster del compuesto de Fórmula (IA):

5



o una sal aceptable farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, en donde cada uno de los anteriores se proporcionan como una forma de dosificación sólida que comprende cristales ortorrómbicos. La forma de dosificación sólida se administra preferiblemente de manera oral.

10 Cabe destacar que la presente divulgación proporciona métodos para tratar la fibrosis pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática por un lado y la fibrosis pulmonar no idiopática por otro lado.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la cicatrización pulmonar en un paciente que necesita del mismo. El método incluye administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un éster del mismo, o una sal aceptable farmacéuticamente de cada uno de los mismos, en donde el compuesto de Fórmula (I) se define como anteriormente.

15

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de reducir y/o inhibir la formación de hidroxiprolina o la formación de colágeno en un pulmón de un paciente que necesita del mismo. El método incluye administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un éster del mismo, o una sal aceptable farmacéuticamente de cada uno de los mismos, en donde el compuesto de Fórmula (I) se define como anteriormente. En una realización, el paciente padece de fibrosis pulmonar. En otra realización, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática. En otra realización, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar no idiopática.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para reducir la elevada densidad pulmonar en un paciente que necesita del mismo. El método incluye administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un éster del mismo, o una sal aceptable farmacéuticamente de cada uno del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) se define como anteriormente. En una realización, el paciente padece de fibrosis pulmonar. En otra realización, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática. En otra realización, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar no idiopática.

25

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para reducir el elevado recuento celular total (TCC) en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) e en un paciente que necesita del mismo. El método incluye administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un éster del mismo, o una sal aceptable farmacéuticamente de cada uno del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) se define como anteriormente. En una realización, el paciente padece de fibrosis pulmonar. En otra realización, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática. En otra realización, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar no idiopática.

30

En algunas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria se realizan en combinación con la administración de uno o más corticosteroides (tal como prednisona), ciclofosfamida, azatioprina, N-acetilcisteína, pirfenidona, y terapia de suplemento con oxígeno.

35

**Breve descripción de las figuras**

Figura 1.1 ilustra de manera gráfica la densidad pulmonar en el día 0 en los grupos control, de vehículo y tratamiento.

5 Figura 1.2 ilustra de manera gráfica la densidad pulmonar en el día 7 en los grupos control, de vehículo y tratamiento.

Figura 1.3 ilustra de manera gráfica la densidad pulmonar en el día 20 en los grupos control, de vehículo y tratamiento.

Figura 2 ilustra de manera gráfica el contenido de hidroxiprolina pulmonar en los grupos control, de vehículo y tratamiento.

10 Figura 3 ilustra de manera gráfica las puntuaciones de Ashcroft en los grupos control, de vehículo y tratamiento.

**Descripción detallada**

## Definiciones

Como se emplea en la presente memoria, y se reivindica en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera.

15 "Administrar" o "Administración de" un fármaco a un paciente (y equivalentes gramaticales de esta frase) incluyen tanto la administración directa, que incluye la auto-administración, como la administración indirecta, que incluye la acción de prescribir un fármaco. Por ejemplo, como se emplea en la presente memoria, un médico que indica a un paciente que se auto-administre un fármaco y/o proporciona a un paciente una prescripción con un fármaco que se administra al paciente.

20 "C<sub>x</sub>" cuando se sitúa antes de un grupo se refiere al número de átomos de carbono en ese grupo que son X.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarbilo acíclico monovalente que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares.

25 "Ariilo" se refiere a un radical hidrocarbilo aromático monovalente que tienen hasta 10 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de ariilo incluyen fenilo y naftilo.

30 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, azufre dentro de un anillo aromático, en donde el átomo o los átomos de nitrógeno y/o azufre del heteroarilo se oxidan opcionalmente (por ejemplo, N-óxido, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-). Tales grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino o benzotienilo) en donde los anillos condensados pueden o no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo siempre y cuando el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. Ejemplos no limitantes del heteroarilo incluyen piridilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo, y furilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbilo cíclico no aromático monovalente que tiene 3-12 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, y similares.

35 "Heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico no aromático monovalente de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, azufre dentro del ciclo, en donde el nitrógeno y/o el átomo o los átomos de azufre del heteroarilo se oxidan opcionalmente (por ejemplo, N-óxido, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-). Tales grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piperidinilo o tetrahidrofuranilo) o múltiples anillos condensados en donde los anillos condensados pueden o no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo siempre y cuando el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. Ejemplos no limitantes del heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y similares.

"Amino" se refiere a -NH<sub>2</sub>.

"Alquilamino" se refiere a -NHR<sub>B</sub>, en donde R<sub>B</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos ariilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo.

45 "Dialquilamino" se refiere a -N(R<sub>B</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>B</sub> se define como anteriormente.

50 "Que comprende" significa que los métodos y composiciones incluyen los elementos enumerados, pero no excluye a los otros. "Que consiste esencialmente en" cuando se emplea para definir métodos y composiciones, significa que excluye a otros elementos de cualquier significancia esencial a la combinación para el propósito indicado. Por tanto, una composición que consiste esencialmente en los elementos como se definen en la presente memoria no deberá excluir a las trazas contaminantes a partir del método de aislamiento y purificación y los vehículos aceptables

farmacéuticamente, tal como disolución salina tamponada con fosfato, conservantes, y similares. “Que consiste en” significa que excluye a más que a los elementos traza de otros ingredientes y etapas del método sustancial para administrar las composiciones de esta invención o las etapas del proceso para producir una composición o conseguir un resultado deseado. Realizaciones definidas por cada uno de estos términos transitorios y frases están dentro del alcance de esta invención.

“Cantidad eficaz” de un compuesto empleado en la presente memoria es una cantidad que, cuando se administra a un paciente tratado como en la presente memoria, tendrá el efecto terapéutico deseado, por ejemplo, alivio, mejora, paliación o eliminación de una o más manifestaciones de la afección médica en el paciente. El efecto terapéutico completo no aparece necesariamente por la administración de una dosis (o dosificación), y puede ocurrir sólo después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones.

“Fibrosis pulmonar (FP)” describe una afección en la que el tejido pulmonar se vuelve grueso, rígido, y con cicatrices. Los alveolos (sacos aéreos) y los vasos sanguíneos dentro de los pulmones son responsables del reparto del oxígeno en el organismo. Cuando el tejido pulmonar se cicatriza y se vuelve más grueso, es más difícil para los pulmones transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Como consecuencia, el cerebro, corazón, y otros órganos no reciben el oxígeno que necesitan para funcionar adecuadamente. En muchos casos la causa de la fibrosis (cicatrización) sigue sin conocerse. Cuando no existe una causa conocida para el desarrollo de la fibrosis pulmonar (pero se conocen determinados criterios radiográficos y/o patológicos), la enfermedad se refiere como “fibrosis pulmonar idiopática” o FPI. En determinados casos, la FPI se caracteriza mediante una neumonía intersticial fibrosante progresiva, crónica de causa desconocida. En determinados casos, la FPI afecta a adultos de edad avanzada. En determinados casos, la FPI se asocia con el modelo histopatológico y/o radiológico de la NIU (neumonía intersticial usual).

La FPI también se puede caracterizar por áreas alteradas del tejido normal, fibrosis, e inflamación intersticial que afecta al parénquima periférico y subpleural. Características de la fibrosis incluyen el foco miofibroblástico/fibroblástico subepitelial y el depósito aumentado de colágeno y de matriz extracelular. Este exceso de tejido cicatrizado causa el endurecimiento de las paredes alveolares y el descenso del cumplimiento, que conduce a la pérdida irreversible de la capacidad pulmonar total y la capacidad reducida para transportar oxígeno en los capilares.

La FPI tiene características similares a las de muchas enfermedades pulmonares intersticiales (EPIs), muchas de las cuales dan como resultado la fibrosis pulmonar. Existen más de 200 enfermedades del pulmón relacionadas conocidas como EPIs, que se refieren también como enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas o EPID. Debido a que estas enfermedades afectan al intersticio, el espacio alrededor del alveolo, las EPIs se clasifican como un grupo. Sin embargo, las EPIs pueden afectar a otras partes de los pulmones.

Hay un subgrupo de EPIs que se llaman neumonías intersticiales idiopáticas (NII), donde el tejido pulmonar está inflamado y puede aparecer también cicatrizado. Como se emplea en la presente memoria, “neumonía” se emplea para describir inflamación y no una infección tal como la neumonía bacteriana. Las NII se pueden clasificar en varios subtipos patológicos. Estos subtipos incluyen la neumonía intersticial usual (NIU), la neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía intersticial descamativa (NID), bronquiolitis asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), neumonía intersticial aguda (NIA), neumonía criptogénica organizada (NCO), y neumonía intersticial linfocítica (NIL). La FPI es un subtipo de NII, el modelo patológico de la FPI es sustancialmente como el de la NIU.

Si existe una clara asociación de la fibrosis con otra enfermedad o la cicatrización pulmonar (fibrosis) es el resultado de un efecto adverso de una mediación o una exposición a un agente conocido por causar FP, entonces la causa de la fibrosis podría ya no ser considerada idiopática, y tal fibrosis se refiere como fibrosis pulmonar no idiopática. La FP asociada claramente a otra enfermedad, tal como esclerodermia o artritis reumatoide, se puede referir como fibrosis pulmonar secundaria a esclerodermia o secundaria a artritis reumatoide.

Entre los factores que contribuyen a la FP, determinados ejemplos no limitantes incluyen el consumo de cigarrillos, la exposición prolongada a contaminantes o polvos laborales o ambientales, infecciones pulmonares virales o bacterianas, determinadas medicinas tales como algunos antibióticos, antirritmicos, anticonvulsivos, agentes quimioterápicos, o radiación terapéutica, enfermedad de reflujo ácido (GERD), y predisposición genética.

La mayoría de los pacientes con FP tienen un empeoramiento gradual de la función pulmonar con el tiempo, aunque a veces permanece estable. Algunos pacientes pueden experimentar episodios de empeoramiento agudo de la función pulmonar sin una aparente infección clínicamente o de otra causa; estos episodios de empeoramiento agudo se denominan “exacerbaciones agudas”. Un síntoma común es el acortamiento de la respiración, también conocido como disnea, que muchos pacientes describen como una sensación de falta de aire. Como la afección progresa y el daño pulmonar se vuelve más grave, la falta de aire puede aparecer con una menor actividad física, tal como ducharse y vestirse. Aproximadamente el 50% de los pacientes con FPI puede tener ‘hipocratismo’ en las puntas de los dedos debido a la falta de oxígeno en la sangre. El hipocratismo es un engrosamiento de la carne debajo de las uñas de los dedos, causando que las uñas se curven hacia abajo. Otro de los síntomas comunes incluyen,

sequedad crónica, tos seca, fatiga y debilidad, malestar en el pecho, pérdida de apetito, y pérdida de peso inexplicable.

5 Uno o más de los siguientes ensayos son útiles para identificar a un paciente que padece de FP o FPI: historial médico y examen físico, Rayo X de pecho, tomografía computarizada de alta resolución (HRCT), ensayos de la función pulmonar, oximetría del pulso, determinación del gas en sangre arterial (ABG), broncoscopia, lavado broncoalveolar (LBA), biopsia pulmonar quirúrgica, ensayo de ejercicio, esofagograma, y ecocardiograma (ECHO).

10 En determinados casos, la FPI se puede diagnosticar en base a tres factores: exclusión de otras causas conocidas de EPI, la presencia de un modelo de NIU en tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) en pacientes no sometidos a biopsia pulmonar quirúrgica, y combinaciones específicas de HRCT y modelos de biopsia pulmonar quirúrgica en pacientes sometidos a biopsia pulmonar quirúrgica.

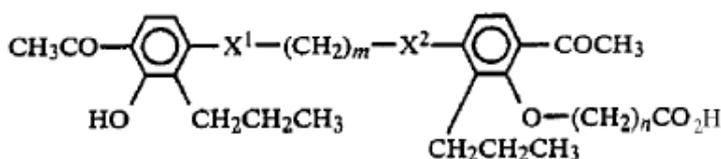
“Aceptable farmacéuticamente” se refiere a que es no tóxico y que es adecuado para la administración a un paciente, incluyendo a un paciente humano.

15 “Sales aceptables farmacéuticamente” se refiere a sales que son no tóxicas y que son adecuadas para la administración a pacientes. Ejemplos no limitantes incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, y varias sales de amonio primario, secundario y terciario. Cuando el éster del compuesto de Fórmula (I) incluye una parte catiónica, por ejemplo, cuando el éster incluye un éster aminoácido, las sales de los mismos incluyen varios ácidos carboxílicos, ácido sulfónico, y sales ácidas mineras. Determinados ejemplos no limitantes de sales incluyen sales de sodio, potasio, y calcio.

20 “Grupos protectores” se refiere a grupos funcionales bien conocidos que, cuando se unen a un grupo funcional, vuelven inerte al grupo funcional protegido resultante para que la reacción se conduzca a otras partes de un compuesto y la condición de reacción correspondiente, y que puede reaccionar para regenerar la funcionalidad original bajo condiciones de desprotección. El grupo protector se selecciona para que sea compatible con el resto de la molécula. Un “grupo de protección de ácido carboxílico” protege la funcionalidad carboxílica de los ácidos fenoxialquilcarboxílicos durante su síntesis. Ejemplos no limitantes de grupos de protección del ácido carboxílico incluyen, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, alilo, benzhidrilo, y tritilo. Ejemplos adicionales de grupos de protección de ácido carboxílico se encuentran en trabajos de referencia estándar, tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis., 2ª Ed., 1991, John Wiley e Hijos, y McOmie Protective Groups in Organic Chemistry, 1975, Plenum Press. Los métodos para proteger y desproteger los ácidos carboxílicos descritos en la presente memoria se pueden encontrar en la técnica, y específicamente en Greene y Wuts, mencionado anteriormente, y las referencias citadas en él.

35 “Tratar” una afección médica o a un paciente se refiere a seguir etapas para obtener beneficios o resultados deseados, incluyendo resultados clínicos. Para los propósitos de varios aspectos y realizaciones de la presente invención, en la presente memoria se describen resultados clínicos beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, la reducción, alivio, o mejora de una o más manifestaciones o efectos negativos de la fibrosis pulmonar, mejora en uno o más resultados clínicos, disminución del alcance de la fibrosis, retraso o enlentecimiento de la progresión de la fibrosis, mejora, paliación, o estabilización del estado de la fibrosis, y otros resultados beneficiosos.

En la presente memoria se proporcionan métodos de administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I):



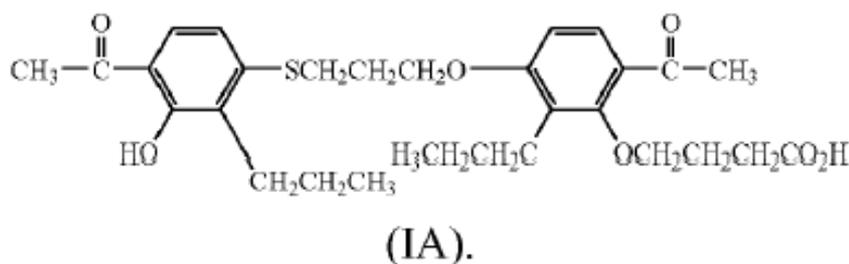
40 o un éster del compuesto de Fórmula (I)

o una sal aceptable farmacéuticamente de cada una de las misma, en donde las variables se definen como en la presente memoria.

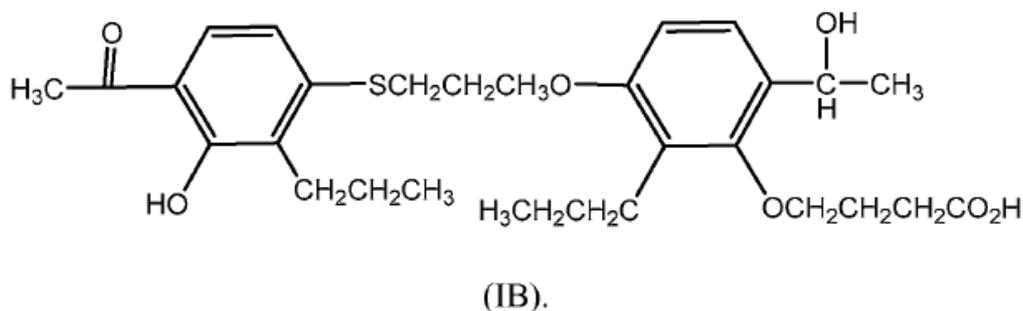
45 Como se emplea en la presente memoria, “un éster del mismo” se refiere a un éster del grupo hidroxilo fenólico y/o un éster del ácido carboxílico mostrado en el compuesto de Fórmula (I), y un éster del grupo 1-hidroxietilo (un grupo hidroxilo alifático) de un metabolito del compuesto de Fórmula (I). Un éster del grupo fenólico y/o grupos hidroxilo alifáticos pueden incluir, sin limitación, el ácido correspondiente, un ácido carboxílico  $R_A\text{-CO}_2\text{H}$ , en donde  $R_A$  es un alquilo  $C_1\text{-C}_6$ , arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_3\text{-C}_{12}$ , o heterociclilo  $C_2\text{-C}_8$ , en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 4 grupos alquilo  $C_1\text{-C}_3$ , arilo,  $\text{CO}_2\text{H}$ , amino,

- 5 alquilamino, o dialquilamino. Se contemplan también otros ácidos, tales como los ácidos mono-, di-, o tri fosfóricos. Un éster del ácido carboxílico puede incluir, sin limitación, como el correspondiente alcohol, un compuesto de fórmula  $R_A-OH$ , en donde  $R_A$  se define como anteriormente. En una realización, en la Fórmula (I) sólo se esterifica el ácido carboxílico. En otra realización, en la Fórmula (I) sólo se esterifica el grupo hidroxilo fenólico. En otra realización,  $R_A$  es alquilo  $C_1-C_4$ . Como será evidente para el experto artesano, tales ésteres actúan como profármacos que se hidrolizan *in vivo* para liberar el compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IA):



- 10 En otro aspecto de la divulgación un metabolito del compuesto de Fórmula (I) y (IA) es un compuesto de Fórmula (IB):



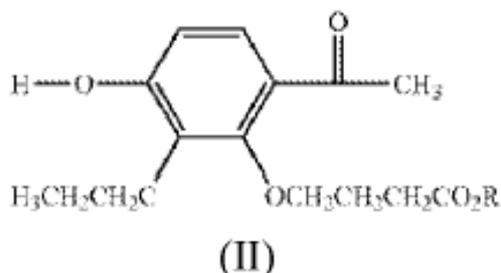
- 15 En otra realización, el compuesto se administra de manera oral. En otra realización, el compuesto se administra como un comprimido o una cápsula. En otra realización, el compuesto de Fórmula (IA) se presenta en forma A polimórfica que es sustancialmente libre de otras formas polimórficas. En otra realización, el compuesto se administra como una forma de dosificación líquida. En otra realización, el compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 4.000 mg/día, dividido en uno, dos, o tres partes.

La eficacia de un compuesto utilizado en la presente memoria se puede controlar mediante métodos bien conocidos para el experto artesano, por ejemplo, en el modelo de fibrosis pulmonar de ratón inducida por bleomicina.

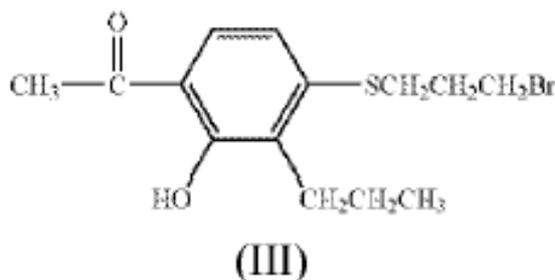
#### Síntesis

- 20 La síntesis y la actividad biológica determinada de los compuestos de Fórmula (I) se describen en la Patente U.S. N° 4.985.585.

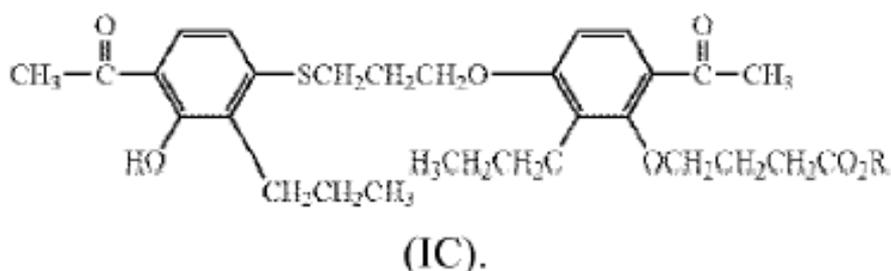
Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (IA) se prepara mediante reacción de un fenol de Fórmula (II):



en donde, R es un grupo de protección del ácido carboxílico, con un compuesto de Fórmula (III):



para proporcionar un compuesto de Fórmula (IC):



- 5 Ejemplos no limitantes de grupos de protección ácidos, o grupos R, incluyen alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, bencilo, benzihidrido, y tritilo, en donde el grupo bencilo, benzihidrido, o tritilo, se sustituye opcionalmente con de 1 a 6 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, y/o grupos alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Será evidente para el experto artesano que se puede emplear un grupo saliente distinto al grupo bromo de Fórmula (III). Ejemplos no limitantes de tales grupos salientes incluyen cloro o tosilato.

- 10 La desprotección del ácido carboxílico protegido de Fórmula (IC) proporciona el compuesto de Fórmula (IA). Como es evidente en base a esta divulgación, los compuestos de Fórmula (IC) son útiles en algunas realizaciones de acuerdo con esta invención. Ejemplos no limitantes de métodos de desprotección incluyen, hidrólisis alcalina e hidrogenolisis bajo H<sub>2</sub> y un catalizador, tal como Pd/C o Pt/C.

- 15 Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, y sin limitación, acetona, metiletilcetona, dietilcetona, o dimetilformamida. La reacción de desplazamiento nucleofílica se puede realizar a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de una base inorgánica, tal como bicarbonato potásico, o bicarbonato sódico, y opcionalmente en la presencia de yoduro potásico. Las reacciones se llevan a cabo durante un periodo de tiempo suficiente como para proporcionar un producto sustancial como se determina mediante métodos bien conocidos, tal como cromatografía de capa fina y <sup>1</sup>H-NMR. Otros compuesto utilizados en la presente memoria se producen siguiendo los procedimientos descritos en la presente memoria y la sustitución adecuada de los materiales de partida, y/o siguiendo métodos bien conocidos para los expertos artesanos. Véase también, la Patente U.S. Nº 5.290.812.

- 25 El compuesto de Fórmula (IA) se recrystaliza bajo condiciones controladas para proporcionar un polimorfo ortorrómbico esencialmente puro, referido como cristales de Forma A (por ejemplo, 90% o más, preferiblemente al menos 95% de Forma A). La Forma A polimórfica y los procesos para producirlo se describen en la patentes U.S. Nºs 7.060.854 y 7.064.146. Todas las formas polimórficas del compuesto de Fórmula (I) son activas, pero se prefiere la forma polimórfica A. Bajo determinadas condiciones, la solubilidad y la biodisponibilidad de este polimorfo son superiores a la de otros polimorfos y, por tanto, la Forma A puede ofrecer formulaciones sólidas o formas de dosificación sólidas mejoradas.

- 30 Los cristales de forma A se pueden obtener, por ejemplo, mediante la disolución del compuesto de Fórmula (IA) en de 5 a 10 partes en peso de etanol de 25°C a 40°C para proporcionar una disolución de amarillo a naranja. La disolución de etanol se carga con 1 a 10 partes de agua y se agita de 20°C a 25°C durante aproximadamente 15 a 60 minutos y después de 5°C a 10°C durante un periodo adicional de 1 a 4 horas, preferiblemente de 2,0 a 3,0 horas, dando como resultado una suspensión blancuzca. A esta suspensión se añaden de 5 a 15 partes de agua y la mezcla se agita de 5 a 10°C durante 1 a 4 horas adicionales, preferiblemente de 1,5 a 2,0 horas. Mediante filtración por vacío se aísla un producto sólido, de color blanco a blanco roto y la torta de filtrado se lava con agua y se seca a vacío de 25°C a 40°C durante 12 a 24 horas.

Para los compuestos utilizados en la presente memoria que existen en formas enantioméricas, tales como determinados metabolitos del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, el compuesto de fórmula IB), los dos enantiómeros se pueden resolver ópticamente. Tal resolución se realiza, por ejemplo, y sin limitación, mediante la formación de la sal diastereomérica de una base, tal como (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina con el compuesto ácido carboxílico correspondiente, o mediante la separación de los enantiómeros empleando cromatografía de columna quiral. Los intermedios para tales compuestos, cuyos intermedios también existen en formas enantioméricas, se pueden resolver de manera similar.

#### Administración y Formulación

Los compuestos empleados en la presente memoria se pueden administrar de manera oral, o mediante inyección intravenosa, intramuscular, y subcutánea, o mediante métodos transdérmicos. Los niveles de dosificación eficaces pueden variar ampliamente, por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 4.000 mg por día. En una realización, el intervalo de dosificación diario es de 250 a 2.000 mg, proporcionado en una, dos o tres partes. En una realización, el intervalo de dosificación diario es de 100 a 500 mg, tal como 100, 200, 300, 400, ó 500 mg proporcionados en una, dos o tres partes. En una realización, el intervalo de dosificación diario es de 250 mg a 2.000 mg, tal como 250, 500, 750, 1.000, 1.250, 1.500, 1.750, ó 2.000 mg proporcionados en una, dos o tres partes. En una realización, el intervalo de dosificación diario es de 1.000 a 4.000 mg, tal como 1.000, 2.000, 3.000, ó 4.000 mg, proporcionados en una, dos o tres partes. En otra realización, la dosis es de 1.000 mg dos veces al día. En otras realizaciones, dosificaciones adecuadas incluyen 1.000 mg proporcionados una vez, 1.000 mg dos veces, y 750 mg tres veces al día.

Las cantidades exactas dependerán de las circunstancias del paciente que se está tratando. Como reconocen los expertos en la técnica, el médico tratante tendrá en cuenta muchos factores que modifican la acción de la sustancia activa, tal como la edad, peso corporal, sexo, dieta y afección del paciente, el tiempo de administración, la frecuencia y la vía de administración. Los expertos en la técnica pueden determinar dosificaciones óptimas para una serie de condiciones dada empleando ensayos convencionales de determinación de dosis.

Los compuestos utilizados en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma aceptable farmacéuticamente, que incluyen líquidos, polvos, cremas, emulsiones, píldoras, comprimidos, supositorios, suspensiones, disoluciones, y similares. Las composiciones terapéuticas que contienen los compuestos utilizados en la presente memoria se formularán generalmente con uno o más ingredientes aceptables farmacéuticamente de acuerdo con la práctica conocida y establecida. En general, los comprimidos se forman utilizando un vehículo, tal como almidón modificado, en solitario o en combinación con carboximetil celulosa (Avicel), por ejemplo, a aproximadamente 10% en peso. Las formulaciones se expresan desde 1.000 a 3.000 puntos de presión en un proceso de formación de comprimidos. Los comprimidos muestran preferiblemente una dureza media de aproximadamente 1,5 a 8,0 kp/cm<sup>2</sup>, preferiblemente de 5,0 a 7,5 kp/cm<sup>2</sup>. El tiempo de disgregación oscila de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 15 ó 20 minutos.

Las formulaciones para uso oral se pueden proporcionar como cápsulas de gelatina dura en donde los compuestos activos terapéuticamente utilizados en la presente memoria se mezclan con un diluyente sólido inerte, tal como bicarbonato de calcio, fosfato cálcico o caolín, o cápsulas de gelatina blanda en las que los compuestos se mezclan con un medio oleaginoso, por ejemplo, parafina líquida o aceite de oliva. Vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de baja fusión, manteca de coco, y similares.

Los compuestos utilizados en la presente memoria se pueden formular como suspensiones acuosas mezclados con excipientes aceptables farmacéuticamente, tal como agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes, tales como la fosfatidina que aparece de manera natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido alcalino con ácidos grasos por ejemplo, estearato de polihexietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano de polioxietileno. Tales suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservadores, por ejemplo, etil- o n-propil-p-hidroxi benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol, sacarosa, sacarina o ciclamato sódico o cálcico.

Formulaciones adecuadas pueden incluir también formas de dosificación de liberación sostenida, tales como las que se describen en las Patentes U.S. N<sup>os</sup> 4.788.055; 4.816.264; 4.828.836; 4.834.965; 4.834.985; 4.996.047; 5.071.646; y 5.133.974.

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones de forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, disoluciones acuosas, o preparaciones de forma sólida que están destinadas a reconstituirse antes de su uso para formar preparaciones de forma líquida. Las emulsiones se pueden preparar en disoluciones, por

ejemplo, en disoluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tal como lecitina, monooleato de sorbitano, o acacia. Las disoluciones acuosas se pueden preparar mediante la disolución del componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes, y espesantes adecuados. Las preparaciones de forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Los compuestos utilizados en la presente memoria se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosificación única en ampollas, jeringas pre-cargadas, envases de pequeño volumen o envases multi dosis para infusión con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones, o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, por ejemplo, como disoluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de vehículos oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como conservantes, humectantes, agentes emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o agentes de dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de una disolución para reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, apirógena.

Los compuestos utilizados en la presente memoria se pueden formular para administración nasal. Las disoluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal mediante medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma única o multidosis. El paciente puede administrar un volumen apropiado, predeterminado de la disolución o suspensión a través de un gotero o pipeta. Se puede administrar un pulverizador, por ejemplo, por medio de un pulverización de dosificación.

Los compuestos utilizados en la presente memoria se pueden formular para administración en aerosol, particularmente para el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 micras o menos. Tal tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano), dióxido de carbono u otros gases adecuados. El aerosol puede contener también un tensioactivo, tal como lecitina. La dosis del fármaco se puede controlar mediante una válvula de medición. Alternativamente los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosificación única, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases en blíster a partir del cual se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

Los compuestos utilizados en la presente memoria se pueden formular para administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y las cremas se pueden formular, por ejemplo, con un base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que incluyen agentes activos en una base edulcorada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que incluyen el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que incluyen el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Los compuestos utilizados en la presente memoria se pueden formular para administración como supositorios. En tal formulación, una cera de fusión baja, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de coco, se funde primero, y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño adecuado, se deja enfriar, y solidificar.

Los compuestos utilizados en la presente memoria se pueden formular para administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo, vehículos que son conocidos en la técnica por ser adecuados.

Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación controlada o sostenida del ingrediente activo. Un tipo común de formulación de liberación controlada que se puede emplear para los propósitos de la presente invención comprende un núcleo inerte, tal como una esfera de azúcar, una primera capa, recubierta con una segunda capa que contiene un fármaco interno, y una membrana externa o tercera capa que controla la liberación del fármaco desde la capa interna.

Los núcleos son preferiblemente de un material soluble o hinchable en agua, y pueden ser de cualquier material que se utilice de manera convencional como núcleo o de cualquier otro material soluble en agua o material hinchable en agua aceptable farmacéuticamente transformado en perlas o gránulos. Los núcleos pueden ser esferas de material

tal como sacarosa/almidón (Sugar Spheres NF), cristales de sacarosa, o esferas extruidas y secadas de manera típica compuestas de excipientes tales como celulosa microcristalina y lactosa.

5 El material sustancialmente insoluble en agua en la primera capa es generalmente un polímero que forma un gel "insoluble en el tracto gastrointestinal (GI)" o "insoluble parcialmente en el tracto gastrointestinal (GI)" (disperso o disuelto en un disolvente). Como ejemplos se pueden mencionar celulosa de etilo, acetato de celulosa, acetato  
10 butirato de celulosa, polimetacrilatos, tales como copolímero acrilato de etilo/metacrilato de metilo (Eudragit NE-30-D) y copolímero de metacrilato de amonio tipos A y B (Eudragit RL30D y RS30D), y elastómeros de silicona. Normalmente, junto con el polímero se emplea un plastificante. Ejemplos de plastificantes incluyen: dibutil sebacato, propilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, trietilcitrato de acetilo, butilcitrato de acetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, triacetina, aceite de coco fraccionado (triglicéridos de  
15 cadena media).

La segunda capa que contiene el ingrediente activo puede estar compuesta por el ingrediente activo (fármaco) con o sin un polímero como aglutinante. El aglutinante, cuando se emplea, normalmente es hidrófilo pero puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Ejemplos de polímeros a emplear en la segunda capa que contiene el fármaco  
20 activo son polímeros hidrofílicos, tales como polivinilpirrolidona, polialquilenglicol, tal como polietilenglicol, gelatina, alcohol polivinílico, almidón y derivados del mismo, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, carboxietil celulosa, carboximetilhidroxietil celulosa, polímeros de ácido acrílico, polimetacrilatos, o cualquier otro polímero aceptable farmacéuticamente. La proporción entre el fármaco y el polímero hidrofílico en la segunda capa está normalmente en el intervalo de 1:100 a 100:1 (p/p).

Los polímeros adecuados para emplear en la tercera capa, o membrana, para controlar la liberación del fármaco se pueden seleccionar entre polímeros insolubles en agua o polímeros con una solubilidad dependiente del pH, tales como, por ejemplo, etil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, polimetacrilatos, o mezclas de los mismos, opcionalmente combinados con plastificantes, tales como los  
25 mencionados anteriormente.

Opcionalmente, la capa de liberación controlada comprende, además de los polímeros anteriores, otra sustancia o sustancias con características de solubilidad diferentes, para ajustar la permeabilidad, y por lo tanto, la velocidad de liberación, de la capa de liberación controlada. Ejemplos de polímeros que se pueden emplear como modificadores junto con, por ejemplo, etil celulosa incluyen: HPMC, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, polímeros con solubilidad dependiente del pH, tales como acetato ftalato de celulosa o un copolímero de metacrilato de amonio, y copolímero de ácido metacrílico, o mezclas de los mismos. Si se desea, en la capa de liberación controlada también pueden incluirse aditivos, tales como sacarosa, lactosa y tensioactivos de calidad farmacéutica.

En la presente memoria se proporciona también formas de dosificación unitarias de las formulaciones. En tales formas, la formulación se subdivide en dosificaciones unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo (por ejemplo, y sin limitación, un compuesto de Fórmula (I) o un éster del mismo, o una sal de cada uno de los mismos). La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase que contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello, o pastilla en sí misma, o puede ser el número adecuado de cualquiera de éstas en la forma envasada.

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pa.

La presente invención, descrita por tanto de manera general, se entenderá más fácilmente por referencia de los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no se destinan a ser limitantes de la presente invención.

### Ejemplos

En los ejemplos se emplean las siguientes abreviaciones.

BAL	:	Lavado broncoalveolar
BALF	:	Fluido de lavado broncoalveolar
BLM	:	Bleomicina
CT	:	Tomografía computarizada
FLAP	:	Proteína activadora de la cinco-lipooxigenasa
IP	:	Intraperitoneal

LTC4	:	Leucotrieno C4
PBS	:	Disolución salina tamponada con fosfato
ROI	:	Región de interés
SD	:	Desviación estándar

Ejemplo 1: Efectos beneficiosos terapéuticamente de MN-001 en fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM)

Se obtuvieron ratones hembra C57BL/6J de 7 semanas de edad libres en patógenos en SLC Japón, Inc. En el día 0, a 40 ratones se les inducirá a desarrollar fibrosis mediante una administración intra-traqueal de sulfato de bleomicina (BLM, Nippon Khyaku, Japón) en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a una dosis de 3 mg/kg, en un volumen de 50 µL por animal empleando Microsprayer (Penn-Century, EE.UU.). Los ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se distribuyeron al azar en 4 grupos de 10 ratones en base al peso corporal en el día después del comienzo del tratamiento. Se medirá el peso corporal individual a diario durante el periodo experimental. Se controlará a diario la supervivencia, los signos clínicos y el comportamiento de los ratones. Se realizará tomografías computarizadas (CT) el día 0 (antes de la administración de BLM), el día 7 (antes del tratamiento) y el día 20 (después del tratamiento).

Grupos:

Grupo 1 (PBS, Control): A ocho ratones se les administrará intra-traquealmente PBS en un volumen de 50 µL sin ningún tratamiento.

Grupo 2 (Vehículo): A diez ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se les administrará oralmente el vehículo (carboximetil celulosa (CMC) al 0,3%) en un volumen de 10 mL/kg del día 7 al 20.

Grupo 3 (MN-001 30 mg/kg): A diez ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se les administrará oralmente MN-001 a una dosis de 30 mg/kg del día 0 al 20.

Grupo 4 (MN-001 100 mg/kg): A diez ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se les administrará oralmente MN-001 a una dosis de 100 mg/kg del día 0 al 20.

Grupo 5 (MN-001 300 mg/kg): A diez ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se les administrará oralmente MN-001 a una dosis de 300 mg/kg del día 0 al 20.

Los ratones de todos los grupos se sacrificarán para los siguientes ensayos en el día 21.

Análisis del BALF (fluido de lavado broncoalveolar): se contarán las células en el BALF con un hemocitómetro.

Ensayo bioquímico: Se cuantificará la hidroxiprolina pulmonar mediante un método de hidrólisis. Ensayos histopatológicos para las secciones pulmonares (según a métodos rutinarios): realizar la tinción tricrómica de Masson y la estimación de la Puntuación de Ashcroft. Ensayos de expresión genética empleando el ARN total del pulmón: se pueden realizar análisis RT-PCR a tiempo real para TIMP-1, Colágeno Tipo 1, α-SMA, 5-Lipooxigenasa, FLAP, y LTC4 sintasa. Ensayos estadísticos: Se realizarán ensayos estadísticos empleando el Ensayo de comparación Múltiple de Bonferroni. Se establecerá la curva de supervivencia empleando el método de supervivencia de Kaplan-Meier y se comparará empleando el ensayo Log de Rank. Valores de P < 0,05 se pueden considerar estadísticamente significativos.

Ejemplo 2: Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en 40 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Los pacientes se clasificaron al azar para recibir MN-001 o MN-002 (cada uno a una dosis diaria de 500 mg durante hasta 6 meses) o placebo.

Los pacientes se sometieron a las siguientes mediciones: 1) el cambio del valor inicial a las 12 semanas en la distancia caminada en 6 minutos (6MWD), 2) cambio del valor inicial a las 12 semanas de los parámetros hemodinámicos (RHC) en reposo, y 3) Clase de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) desde el inicial a las 12 semanas. Otras mediciones proporcionadas en este estudio son: 1) cambio de la desaturación de O<sub>2</sub> inicial y cantidad de desaturación medidas durante 6MWD a las 6 y 12 semanas, 2) cambio del valor inicial de la capacidad vital forzada (FVC) y capacidad de difusión (DLCO) a las 6 y 12 semanas, 3) cambio del valor inicial en la disnea empleando la escala de Borg a las 6 y 12 semanas, y 4) cambio del valor inicial a la semana 12 de los parámetros hemodinámicos (RHC) en el ejercicio empleando la geometría de ciclo.

Como parte del nivel de atención, los siguientes procedimientos se realizan en sujetos: cateterización del corazón derecho, ecocardiograma transtorácico, caminata de 6 minutos, ensayos de la función pulmonar completa, HRCT de

pecho y una batería de ensayos sanguíneos (péptido natriurético de tipo B (BNP), Dímero D CRP, Troponina I, y ensayo de la función hepática).

5 El nivel de atención del análisis de sangre se realizó el día del ensayo de caterización para BNP, proteína reactiva C, Dímero D, Troponina-I, y ensayo de la función hepática. El estudio del análisis sanguíneo incluye 4 cc de sangre en cada uno de los cuatro tubos que incluyen tapas verde oscuro, morado, rojo y amarillo. El análisis sanguíneo (tanto el estándar de cuidado como el estudio sanguíneo) se repite en un programa base para todos los pacientes inscritos en el estudio.

10 Se mide la Puntuación de Borg en Disnea en el 6MW inicial y después para el posterior 6MW realizado por programa (enumerado abajo). La clase funcional de NYHA se determina en el inicio del estudio y después del programa.

Diagrama de flujo de los datos de los puntos de tiempo

Inicial	6 semanas	12 semanas	6 meses	1 año
Cateterismo de corazón derecho				Cateterismo de corazón derecho
6 MW	6 MW	6 MW	6 MW	6 MW
TTE				TTE
Puntuación de disnea	Puntuación de disnea	Puntuación de disnea	Puntuación de disnea	Puntuación de disnea
Análisis sanguíneo (lab)		Análisis sanguíneo (lab)		Análisis sanguíneo (lab)
Índice de calidad de vida (QOL)				Índice de calidad de vida (QOL)
Espirometría		Espirometría		Espirometría
Capacidad de difusión pulmonar (DLCO) (lab)		(DLCO) (lab)		(DLCO) (lab)
Clase de la NYHA/OMS				Clase de la NYHA/OMS
HRCT de pecho				HRCT de pecho

Ejemplo 3: Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática y varios síntomas de la misma

15 Este ejemplo demuestra los efectos de MN-001 en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM). Como se evidencia mediante la puntuación de Ashcroft y el contenido de hidroxiprolina, la fibrosis pulmonar se estableció en todos los ratones tratados con BLM. El tratamiento con MN-001 muestra una reducción significativa o una tendencia descendente en la puntuación de Ashcroft y en el contenido de hidroxiprolina pulmonar en comparación con el grupo del Vehículo en el día 21. En el presente estudio, se administró MN-001 en el día 7 después de la administración de BLM. Ya que la BLM induce a la reacción fibrogénica ya en el día 7, el programa de tratamiento en el presente estudio se considera que es un “régimen terapéutico”. El tratamiento con MN-001 tiene un efecto anti-fibrogénico significativo cuando se administra después de detectar la fibrosis en ratones con fibrosis pulmonar inducida por BLM.

**Materiales y métodos**

Sustancia de ensayo

Para preparar una disolución de dosificación, se pesó el MN-001 y se disolvió en el vehículo (CMC al 0,3%).

Animales

25

Se obtuvieron ratones C57BL/6 hembra de siete semanas de edad (17~21 g) de Japan SLC (Japón). Los animales se guardaron y alimentaron con una dieta normal (CE-2;CLEA Japón) bajo condiciones convencionales. Todos los animales empleados en este estudio se cuidaron siguiendo las recomendaciones apropiadas.

#### Entorno

- 5 Los animales se mantuvieron en las instalaciones de animales bajo condiciones convencionales.

#### Alojamiento para animales

Los animales se alojaron en jaulas de policarbonato KN-600 (Natume Seisakusho, Japón) con un máximo de 5 ratones por jaula. Se usó papel limpio esterilizado (Japan SLC) para el lecho de los animales y se reemplazó una vez a la semana.

- 10 Alimentación y bebida

Se proporcionó una dieta normal esterilizada *ad libitum*, colocándola en la tapa metálica de la parte superior de la jaula y en el suelo para permitir un fácil acceso. Se proporcionó también agua destilada *ad libitum* desde una botella de agua equipada con un tapón de goma y un tubo sipper. Las botellas de agua se reemplazaron una vez a la semana, se limpiaron, esterilizaron en un autoclave y se reutilizaron.

- 15 Identificación del animal y de la jaula

Los ratones se identificaron mediante números grabados en pendientes. A cada jaula se le proporcionó también un código de identificación específico.

#### Preparación y aleatorización del modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM

- 20 En el día 0, a veinte ratones se les administró BLM por vía intra-traqueal (Nippon Kayaku, Japón) en disolución salina al 0,9% en un volumen de 50  $\mu$ L por animal empleando un Microsprayer® (Penn-Century, EE.UU).

#### Vías de administración de fármacos

El MN-001 y el vehículo se administraron mediante vía oral en un volumen de 10 mL/kg.

#### Dosis del tratamiento

Se administró MN-001 a dosis de 30, 100, 300 mg/kg una vez al día.

- 25 Evaluación CT

- 30 Se realizaron escáneres CT en el día 0 (antes de la administración de BLM), el día 7 y el día 20 (el día después del sacrificio). Los ratones se instalaron en un soporte y se colocaron en un sistema CT de rayos-X (LCT-200, Aloka, Japón) bajo anestesia con pentobarbital sódico (Kyoritu Seiyaku, Japón). Las imágenes se convirtieron a un formato DICOM y se analizaron con Onis Viewer (DigitalCore, Japón). Se determinaron dos diapositivas por sección (superior: vértebra dorsal; inferior: séptima vértebra dorsal) para cada grupo de datos escaneados, y se definieron ocho regiones de interés (ROI) en las áreas siguientes: las regiones anterior y posterior superior derecha, la región anterior y superior izquierda. Se definieron las medias de la intensidad de las ocho ROIs como un nivel de densidad pulmonar individual.

#### Recogida y análisis del BALF

- 35 Se recogieron las muestras BALF mediante el lavado del pulmón a través de la tráquea con PBS estéril tres veces (0,8 mL cada uno). El primer lavado se mantuvo separado de los otros dos. El BALF se centrifugó a 1.000 xg durante 3 minutos a 4°C y el sobrenadante se recogió y almacenó a -80°C hasta su uso. Se juntaron el sedimento celular de la primera fracción y el resto de fracciones del fluido de lavado. Se contó con un hemocitómetro el número total de células del BALF.

- 40 Medición del contenido de hidroxiprolina pulmonar

- 45 Para cuantificar el contenido de hidroxiprolina pulmonar, las muestras del pulmón izquierdo congeladas (15-25 mg) se procesaron mediante un método de hidrólisis ácido-alcalino como sigue. Las muestras pulmonares se hidrolizaron en ácido con 400  $\mu$ L de HCl 6N a 121°C durante 20 minutos, y se neutralizaron con 400  $\mu$ L de NaOH 4N que contienen 10 mg/mL de carbono activado. A las muestras se añadió tampón AC (ácido acético 2,2M/ácido cítrico 0,48M, 400  $\mu$ L), seguido de la centrifugación para recoger el sobrenadante. Se construyó una curva estándar de hidroxiprolina con diluciones en serie de trans-4-hidroxi-L-prolina (Sigma-Aldrich, EE.UU.) comenzando en 16  $\mu$ g/mL. Las muestras preparadas y los estándares (400  $\mu$ L cada una) se mezclaron con 400  $\mu$ L de disolución de cloramina T (Wako Pure Chemicals Industries Japan) y se incubaron durante 25 minutos a temperatura ambiente. Las muestras se mezclaron después con disolución de Ehrlich (400  $\mu$ L) y se calentaron a 65°C durante 20 minutos para adquirir el

color. Después las muestras se enfriaron en hielo y se centrifugaron para eliminar precipitados, se midió la densidad óptica de cada sobrenadante a 560 nm. Se calcularon las concentraciones de hidroxiprolina a partir de la curva estándar de hidroxiprolina. Los niveles de hidroxiprolina pulmonar se expresaron como  $\mu\text{g}$  por pulmón izquierdo.

Análisis histopatológicos

- 5 Los tejidos del pulmón derecho prefijados en formalina tamponada neutral al 10% se embebieron en parafina y se seccionaron para tinción tricrómica de Masson, las secciones se tiñeron con un kit de tinción tricrómica de Masson (Sigma, EE.UU.) según las instrucciones del fabricante. Se evaluó el grado de fibrosis pulmonar empleando la puntuación de Ashcroft (Ashcroft, T., *et al.*, *J Clin Pathol*, 1988;41:467-70) para el análisis histológico cuantitativo.

Ensayos estadísticos

- 10 Se realizaron ensayos estadísticos empleando el ensayo de comparación múltiple de Bonferroni en GraphPad Prism 4 (programa informático GraphPad, EE.UU.). Valores  $P < 0,05$  se consideran significativos estadísticamente. Se asume una evolución o tendencia cuando un ensayo-t de una cola reporta valores  $P < 0,10$ . Los resultados se expresan como la media  $\pm$  SD.

**Diseño experimental y tratamiento**

- 15 Grupos de tratamiento

Grupo 1 (PBS-Control):

A ocho ratones normales se les administró PBS por vía intra-traqueal en un volumen de 50  $\mu\text{l}$  sin ningún tratamiento.

Grupo 2 (Vehículo):

- 20 A diez ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se les administró el vehículo por vía oral (CMC al 0,3%) en un volumen de 10 ml/kg del día 7 al 20.

Grupo 3 (MN-001 30 mg/kg):

A diez ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se les administró MN-001 por vía oral a una dosis de 30 mg/kg del día 7 al 20.

Grupo 4 (MN-001 100 mg/kg):

- 25 A diez ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se les administró MN-001 por vía oral a una dosis de 100 mg/kg del día 7 al 20.

Grupo 5 (MN-001 300 mg/kg):

A diez ratones de modelo de fibrosis pulmonar inducida por BLM se les administró MN-001 por vía oral a una dosis de 300 mg/kg del día 7 al 20.

- 30 La tabla 1 a continuación resume el programa de tratamiento.

Tabla 1. Programa de tratamiento

Grupo	Nº de ratones	Ratones	Sustancia de ensayo	Dosis (mg/kg)	Volumen (mL/kg)	Regímenes	Sacrificio (Día)
1	8	Control	-	-	-	-	21
2	10	BLM	Vehículo	-	10	Oral, una vez al día, del Día 7 al 20	21
3	10	BLM	MN-001	30	10	Oral, una vez al día, del Día 7 al 20	21
4	10	BLM	MN-001	100	10	Oral, una vez al día, del Día 7 al 20	21

5	10	BLM	MN-001	300	10	Oral, una vez al día, del Día 7 al 20	21
---	----	-----	--------	-----	----	---------------------------------------	----

Control y sacrificio de los animales

5 La viabilidad, los signos clínicos y el comportamiento, se controlaron a diario. Se registró el peso corporal a diario después del día de inicio de la administración de BLM (día 0). Los animales se sacrificaron mediante desangrado a través de la aorta abdominal bajo anestesia con pentobarbital sódico (Kyoritsu, Japón).

**Resultados**

Cambios en el peso corporal y en la condición general

El peso corporal se expresó como el porcentaje de cambio del peso corporal desde la referencia (día 0).

10 En el grupo control con PBS, la media del peso corporal se incrementó gradualmente durante el periodo de estudio. La pérdida de peso corporal media era significativamente mayor para el grupo del Vehículo en comparación con el grupo control con PBS desde el día 9 al día 20. No había diferencias significativas en los cambios del peso corporal en ninguno de los días entre el grupo Vehículo y ninguno de los grupos de tratamiento.

15 En la media de la pérdida de peso corporal el día del sacrificio, no había diferencias significativas entre el grupo del Vehículo y ninguno de los grupos PBS-Control y los tratados con MN-001 (PBS-Control:  $112,4 \pm 4,5\%$ , Vehículo:  $106,9 \pm 6,4\%$ , MN-001 30 mg/kg:  $104,8 \pm 3,7\%$ , MN-001 100 mg/kg:  $100,9 \pm 10,6\%$ , MN-001 300 mg/kg:  $104,2 \pm 4,1\%$ ) (Tabla 2).

Tabla 2. Cambios en el peso corporal en el día del sacrificio

Parámetro	PBS-Control	Vehículo	MN-001	MN-001	MN-001
media $\pm$ SD	(n=8)	(n=8)	30 mg/kg (n=8)	100 mg/kg (n=10)	300mg/kg (n=10)
Cambios en el peso corporal (%)	$112,4 \pm 4,5$	$106,9 \pm 6,4$	$104,8 \pm 3,7$	$100,9 \pm 10,6$	$104,2 \pm 4,1$

Análisis de supervivencia

20 En el grupo del vehículo, dos de los 10 ratones murieron durante el periodo experimental. No había diferencias significativas en la tasa de supervivencia entre el grupo del Vehículo y ninguno de los grupos tratados con PBS-Control, MN-001.

Durante el periodo del tratamiento, los ratones murieron antes de alcanzar el día 21 como sigue; dos de los 10 ratones murieron en el grupo del Vehículo. Dos de los 10 ratones murieron en el grupo MN-001 30 mg/kg.

25 Análisis CT

La densidad pulmonar del grupo del Vehículo tenía un incremento significativo en el día 21 en comparación con el grupo PBS-control. Aunque no hubo diferencias significativas en la densidad pulmonar en el día 0, 7 y 21 entre el grupo del Vehículo y ninguno de los grupos tratados con MN-001 (Tabla 3) en las gráficas correspondientes se observó visualmente una tendencia descendente en la densidad pulmonar (véase, Figuras 1.1 a 1.3).

30 Tabla 3. Evaluación CT

Parámetro	PBS-Control	Vehículo	MN-001	MN-001	MN-001 300mg/kg
media $\pm$ SD	(n=8)	(n=8)	30 mg/kg (n=8)	100 mg/kg (n=10)	(n=10)
Densidad pulmonar en el día 0	$-432 \pm 21$	$-435 \pm 17$	$-445 \pm 17$	$-444 \pm 18$	$-423 \pm 19$

Densidad pulmonar en el día 7	-420 ± 13	-357 ± 63	-375 ± 77	-343 ± 84	-415 ± 83
Densidad pulmonar en el día 21	-415 ± 11	-207 ± 115	-186 ± 84	-200 ± 122	-260 ± 107

Análisis celular del análisis BALF

5 El número total de células en el BALF en el grupo del Vehículo tiende a incrementar en comparación con el grupo PBS-Control. No había diferencias significativas en el número total de células entre el grupo del Vehículo y ninguno de los grupos tratados con MN-001 (PBS-Control: 3,4 ± 1,0 (x10<sup>5</sup> células), Vehículo: 82,9 ± 63,0 (x10<sup>5</sup> células), MN-001 30 mg/kg: 65,1 ± 26,1 (x10<sup>5</sup> células), MN-001 100 mg/kg: 124,4 ± 127,3 (x10<sup>4</sup> células), MN-001 300 mg/kg: 76,0 ± 35,0 (x10<sup>5</sup> células)).

Contenidos de hidroxiprolina pulmonar

10 Los contenidos de hidroxiprolina en los pulmones tienden a incrementar en el grupo del Vehículo en comparación con el grupo PBS-Control. Los contenidos de hidroxiprolina pulmonar en los grupos de MN-001 30 mg/kg y 100 mg/kg descienden significativamente en comparación con el grupo del Vehículo. El tratamiento con MN-001 300 mg/kg también tiende a incrementar el contenido de hidroxiprolina pulmonar en comparación con el grupo del Vehículo (PBS-Control: 30,8 ± 9,8 µg/pulmón izquierdo, Vehículo: 70,0 ± 13,5 µg/pulmón izquierdo, MN-001 30 mg/kg: 49,8 ± 7,9 µg/pulmón izquierdo, MN-001 100 mg/kg: 56,1 ± 10,1 µg/pulmón izquierdo, MN-001 300 mg/kg: 56,4 ± 12,7 µg/pulmón izquierdo). (Figura 2 y Tabla 4).

Tabla 4. Contenido de hidroxiprolina pulmonar

Parámetro	PBS-Control	Vehículo	MN-001	MN-001	MN-001
media ± SD	(n=8)	(n=8)	30 mg/kg	100 mg/kg	300mg/kg
			(n=8)	(n=10)	(n=10)
Hyp pulmonar (µg/mg pulmón izquierdo)	30,8 ± 9,8	70,0 ± 13,5	49,8 ± 7,9	56,1 ± 10,1	56,4 ± 12,7

Análisis histológico

20 En base a la tinción tricrómica de Masson y a la puntuación de Ashcroft, la puntuación de Ashcroft era significativamente mayor en el grupo del Vehículo en comparación con la puntuación de Ashcroft del grupo PBS-Control en el grupo MN-001 300 mg/kg desciende significativamente en comparación con el grupo del Vehículo. El tratamiento con MN-001 30 mg/kg y 100 mg/kg tiende a descender la puntuación de Ashcroft en comparación con el grupo del Vehículo (PBS-Control: 0,2 ± 0,1 Vehículo: 3,1 ± 0,3, MN-001 30 mg/kg: 2,0 ± 0,7, MN-001 100 mg/kg: 2,2 ± 0,8, MN-001 300 mg/kg: 1,8 ± 0,6). (Tabla 5 y Figura 3).

25 Tabla 5. Análisis histopatológico

Parámetro	PBS-Control	Vehículo	MN-001	MN-001	MN-001
media ± SD	(n=8)	(n=8)	30 mg/kg	100 mg/kg	300mg/kg
			(n=8)	(n=10)	(n=10)
Puntuación de Ashcroft	0,2 ± 0,1	3,1 ± 0,3	2,0 ± 0,7	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,6

Aunque se han ilustrado y descrito determinadas realizaciones, se deberá entender que se pueden realizar cambios y modificaciones de ellas de acuerdo con el experto ordinario en la técnica sin alterar la tecnología en sus aspectos más amplios como se define en las siguientes reivindicaciones.

30 Las reivindicaciones, descritas de manera ilustrativa en la presente memoria se pueden practicar adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no descritos específicamente en la presente memoria. Por tanto, por ejemplo, los términos “que comprenden”, “que incluyen”, “que contienen”, etc., se deben leer ampliamente y sin limitación. De manera adicional, los términos y expresiones empleados en la presente memoria se

han empleado como términos de descripción y no de limitación, y no existe intención en el empleo de tales términos y expresiones de excluir ninguno de los equivalentes de las características mostradas y descritas o partes de los mismos, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. Adicionalmente, la frase “que consiste esencialmente en” se deberá entender por incluir a aquellos elementos enumerados específicamente y a aquellos elementos adicionales que no afectan de manera material a las características básicas y nuevas de la tecnología reivindicada. La frase “que consiste en” excluye a cualquier elemento no especificado.

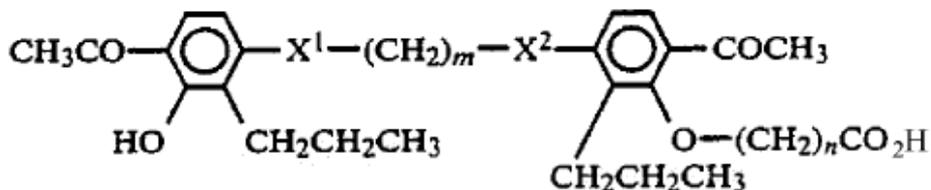
Además, cuando las características o aspectos de la divulgación se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la divulgación se describe también de ese modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush.

Como se entenderá por un experto en la técnica, para cualquiera y todos los propósitos, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos descritos en la presente memoria engloban también a cualquiera y todos los subrangos y combinaciones posibles de subrangos de los mismos. Se puede reconocer fácilmente cualquier intervalo enumerado como suficientemente detallado y que permite al mismo intervalo dividirse como mínimo en mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, *etc.*, iguales. Como un ejemplo no limitante, cada intervalo discutido en la presente memoria se puede dividir fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, *etc.* Como se deberá también entender por un experto en la técnica todos los lenguajes tales como “hasta”, “al menos”, “mayor de”, “menos de”, y similares, incluyen al número enumerado y se refieren a los intervalos que se pueden dividir posteriormente en subrangos como se discute anteriormente. Por último, como se entenderá por un experto en la técnica, que un intervalo incluye a cada uno de los miembros individuales.

En las siguientes reivindicaciones se establecen otras realizaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



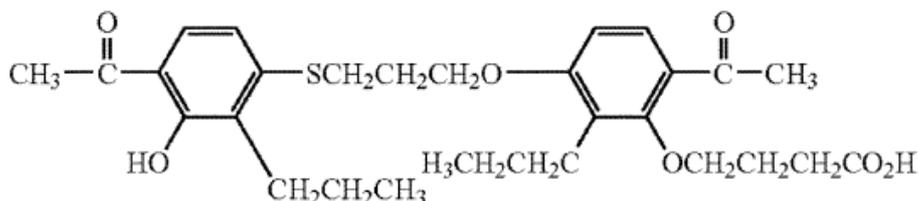
(I),

- 5 un éster del compuesto de Fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma de cada uno de los anteriores, para emplear en un método para tratar a un paciente diagnosticado con fibrosis pulmonar idiopática (FPI),

en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto, el éster, o la sal como un único ingrediente; y

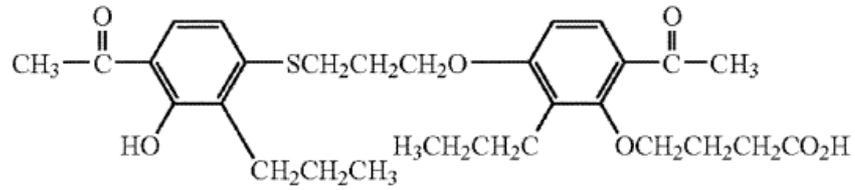
- 10 en donde m es un número entero de 2 a 5 inclusive, y n es un número entero de 3 a 8 inclusive, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan cada uno independientemente azufre, oxígeno, un grupo sulfonilo o un grupo sulfonilo, a condición de que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> no sean oxígeno de manera simultánea.

2. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IA)



(IA),

- 15 en donde el compuesto preferiblemente está presente en una forma polimórfica cristalina ortorrómbica.
3. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto se administra oralmente, en donde preferiblemente el compuesto se administra como un comprimido o una cápsula.
4. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto se administra como una forma de dosificación líquida.
- 20 5. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 4.000 mg/día, dividido en uno, dos, o tres partes.
6. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en donde se inhibe la cicatrización pulmonar del paciente.
- 25 7. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en donde se reducen y/o inhiben niveles de hidroxiprolina pulmonar elevados del paciente.
8. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en donde se reduce la densidad pulmonar elevada del paciente.
- 30 9. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en donde se reduce el recuento de células total (TCC) en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) elevado en el paciente.
10. Un compuesto de Fórmula (IA):



(IA),

- 5 un éster del compuesto de Fórmula (IA), o una sal aceptable farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, para el uso en un método para tratar a un paciente diagnosticado con FPI, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto, el éster, o la sal como el único ingrediente activo, en donde cada uno de los anteriores se proporciona como una forma de dosificación sólida que comprende cristales ortorrómbicos, en donde preferiblemente el compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 4.000 mg/día, dividido en una, dos, o tres partes.
- 10 11. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 10, en donde se inhibe la cicatrización pulmonar del paciente, o en donde se reducen y/o inhiben los niveles de hidroxiprolina pulmonar elevados del paciente, o en donde se reduce la densidad pulmonar elevada del paciente, o en donde se reduce el recuento de células total (TCC) en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) elevado en el paciente.
12. El compuesto, éster, o sal para el uso de la reivindicación 10, en donde la forma de dosificación sólida se administra de manera oral.

Figura 1.1. Densidad pulmonar en el día 0.

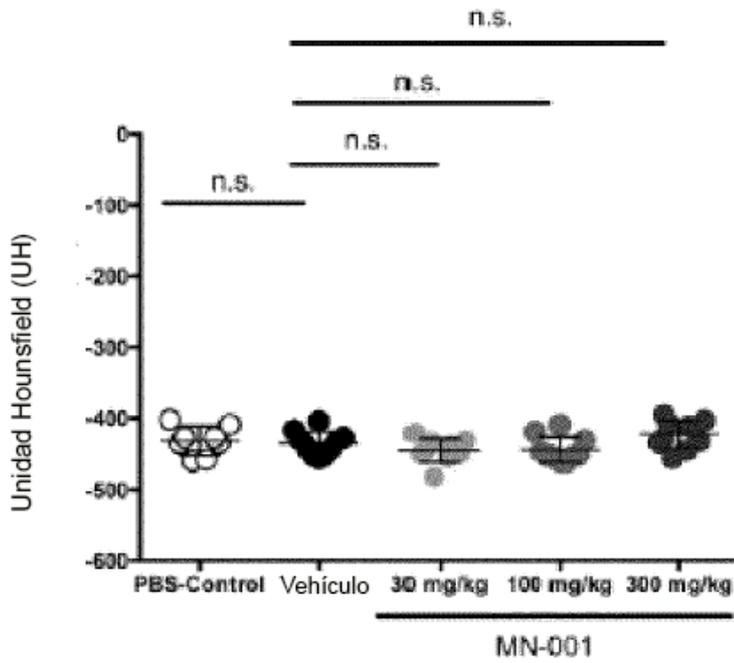


Figura 1.2. Densidad pulmonar día 7.

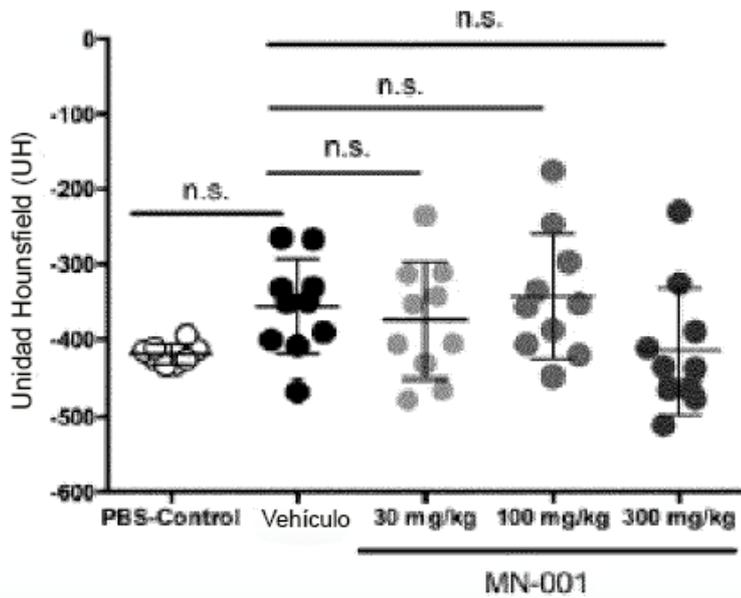


Figura 1.3. Densidad pulmonar en el día 20.

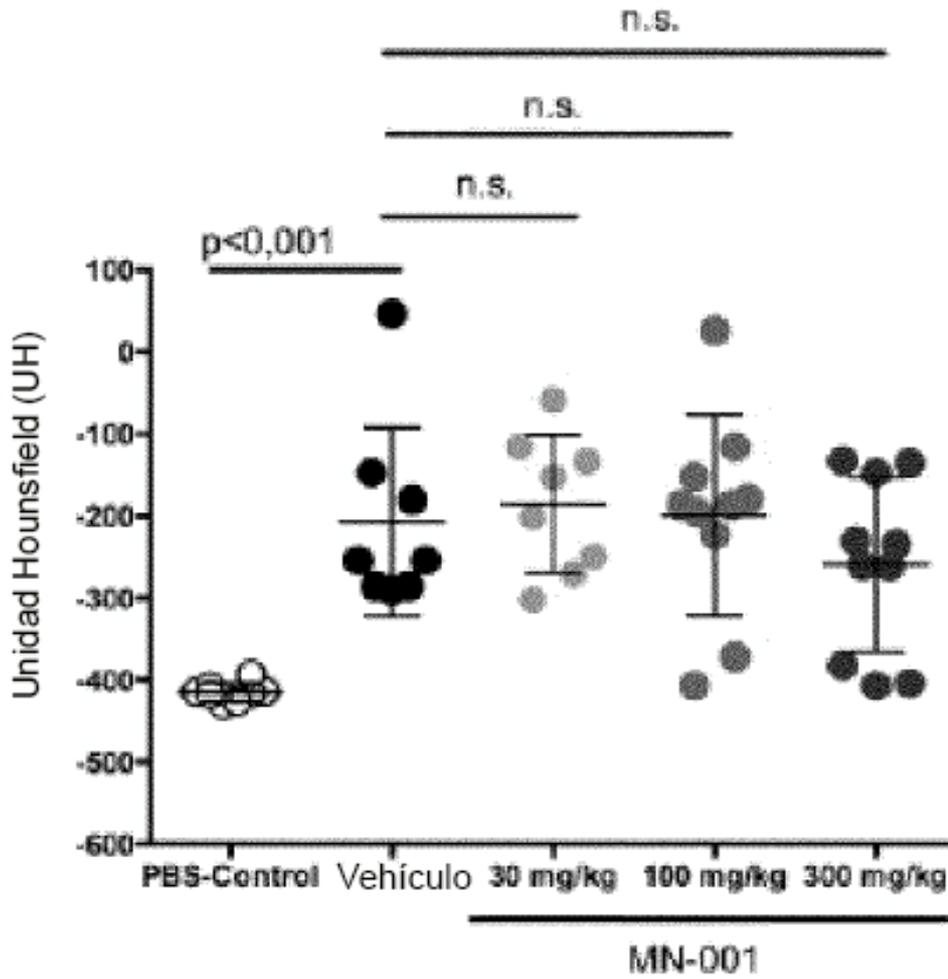


Figura 2. Contenido de hidroxiprolina pulmonar

