

Señor Jefe de la
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite 002 - Evento 001 – Actuación

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-015040-00007-0000

Fecha: 2013-03-08 09:29:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 523 RESPUESTA Folios: 188 **148**

Re: No. Sol: 10 015040
Patente Intl.: PCT/MX2008/000107
Título: Gel Conteniendo Pirfenidona
Solicitante: Cell Therapy and Technology, S.A.
de C.V.
México, D.F., México

Camilo Hernando ALVAREZ BERNATE, mayor de edad y vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19,219,009 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado No. 20,343 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de CELL THERAPY AND TECHNOLOGY, S.A. DE C.V., sociedad debidamente constituida y existente de conformidad con las leyes de México, domiciliada en la ciudad de México, D.F., México, respetuosamente,

MANIFIESTO

Que dentro del término legal de la prorroga, en los términos que aparecen a continuación, procedo a dar respuesta al requerimiento No. 19647, notificado en el Listado de Notificaciones de Propiedad Industrial del 30 de octubre del 2012, mediante el cual ese despacho, en cumplimiento de lo preceptuado por el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, manifiesta que la solicitud de la referencia no reúne los requisitos de patentabilidad exigidos:

1. Claridad de las reivindicaciones

- *La examinadora establece que las reivindicaciones 1 a 5 carecen de claridad por mencionar nombres comerciales para los compuestos empleados. Adicionalmente, recomienda restringir los elementos de la composición a compuestos determinados que causan el efecto técnico deseado.*

En atención a la anterior observación, hemos presentado un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se retiran los términos Carbómero 940 y Ultrex 10, y en la reivindicación 1 se describe como agente de viscosidad un polímero de ácido acrílico de alto peso molecular (pm=4,000,000) y carácter iónico cuyo número CAS es 9003-01-4, lo cual elimina el empleo de marcas registradas permitiendo así determinar el alcance de la reivindicación.

Como consecuencia de limitar el agente de viscosidad al polímero de ácido acrílico de alto peso molecular, se elimina la alternativa de usar los derivados de celulosa, gomas y polioxameros. Por lo que el requerimiento de definir inequívocamente estas familias de compuestos deja de tener sentido, el solicitante considera superada esta objeción.

Adicionalmente, en la nueva reivindicación 1 se especifican los grupos de los que se seleccionan los componentes preferidos que logran el efecto mejorado de la formulación, acción con la cual la anterior reivindicación 3 se elimina.

Dadas las anteriores modificaciones, las reivindicaciones cumplen con el Artículo 30 de la Decisión 486 y se deben tener por superadas las objeciones formuladas a la claridad de las mismas.

2. Reivindicación de uso

Considerando que de acuerdo con la legislación vigente los usos no son patentables, el solicitante ha decidido retirar la reivindicación 6. De esta manera se considera subsanada la objeción.

3. Requisito de Novedad

- *La señora examinadora concluye en el oficio No. 19647 que las composiciones reclamadas en la presente solicitud carecen de novedad en vista del documento WO0016775 (D1), argumentado que éste último incluye todas las características esenciales de la solicitud.*

El solicitante respetuosamente discrepa de la examinadora y presenta las siguientes aclaraciones sobre cada uno de los componentes de la composición reivindicada, de donde se desprenden las evidentes diferencias con respecto al documento D1 y, en consecuencia el carácter novedoso de la presente solicitud.

3.1. Agente formador de gel

La inclusión del peso molecular y del número de registro CAS para el agente de viscosidad particulariza el elemento reivindicado frente a las enseñanzas de D1 en el que se cita como agente formador de gel un carbómero de diferentes pesos moleculares: *“As a gel-forming agent it is preferred to use a carboxypolyalkylene, especially Carbomer (carboxypoly-methylene, CAS 541823-57-9) of which different grades with various molecular weights are commercially available.”*

Cabe mencionar que una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica y que está incluido dentro de tal expresión general. Así entonces, la expresión general “Carbómero” incluida en D1 y que se emplea en la tabla comparativa del Oficio de fondo, no afecta la novedad del compuesto específico reclamado por el solicitante como agente formador de gel (Ver numeral 2.12.3.1 Divulgaciones genéricas y ejemplos particulares, Instructivo Examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad).

3.2. Solubilizante

Resalto que la combinación específica de solubilizantes no iónicos del tipo pirrolidona, en combinación con otro solubilizante del tipo hidroxistearato 40 de macrogolglicerol no se describe en el documento D1. En consecuencia, existe una gran diferencia con respecto al documento citado la cual además, como se verá más adelante en este memorial, logra solubilizar un porcentaje de pirfenidona mayor al 7% (logrado en D1), lo cual representa una clara ventaja técnica en cuanto al problema de la solubilidad de la Pirfenidona.

3.3. Agente conservador

En la nueva reivindicación principal se definen como agentes conservadores diazolidinil urea, iodopropinil butilcarbamato y mezclas de estos. D1 por su parte menciona alquil-parabenos o sus sales como conservadores, este no menciona los compuestos seleccionados por el solicitante y por lo tanto existe otra diferencia entre las composiciones en cuestión.

3.4. Agente neutralizante

El solicitante reivindica el grupo consistente en aminas alifáticas primarias, secundarias o terciarias del tipo de la mono-, di- y trietanolamina. Mientras que D1 emplea como neutralizante Hidróxido de sodio y no menciona otro tipo de agente regulador del pH como por ejemplo las bases orgánicas con grupos amino.

Dadas las modificaciones al pliego reivindicatorio, las composiciones reivindicadas no son anticipadas por D1 y por lo tanto de debe reconocer la novedad de las mismas.

Si bien las anteriores aclaraciones son suficientes para demostrar la novedad de las composiciones de la presente solicitud toda vez que difieren del documento D1 en los componentes específicos reivindicados, llamo la atención de la examinadora sobre el hecho que la evaluación de novedad no solo se efectúa comparando los componentes sino que además se deben evaluar los rangos en los que éstos están presentes en la composición. La novedad se afecta sólo si todos los componentes están comprendidos por la anterioridad y si además los rangos de concentración se ven afectados.

Por ejemplo, para el caso específico del agente neutralizante presente en la comparación que hace su despacho, la concentración propuesta en D1 es de 0.2 a 5% en peso, mientras que de acuerdo con la solicitud el agente neutralizante está en una concentración de 0.4 a 1.2%. Teniendo en cuenta que este último rango no incluye los extremos del rango divulgado en D1, debió reconocerse novedad.

Lo anterior está debidamente sustentado por el instructivo para el estudio de patentes de invención y de modelos de utilidad en su numeral 2.12.3.3 relativo a rangos de valores: *“Cuando el rango de la característica técnica esencial está incluido en el rango divulgado en el documento del estado de la técnica y no tiene ningún extremo en común, no pierde la novedad.”*

Así entonces, teniendo en cuenta que la novedad se afecta sólo si **todas** las características esenciales de la solicitud (reivindicación 1) están comprendidas por el antecedente, resulta claro que la composición junto con los rangos que se reivindican **no es idéntica** a las composiciones contempladas en D1.

- *Con respecto a los excipientes, la examinadora aduce: “aunque se incluyen excipientes específicos y proporciones en que se encuentran en la composición, no es posible reconocer novedad en ausencia de un efecto técnico asociado a esta selección”.*

A este respecto, respetuosamente manifiesto que la novedad no está asociada al efecto técnico que pueda tener un determinado componente de la composición, este es un juicio a tener en cuenta en la evaluación del nivel inventivo. Considero que las reivindicaciones dependientes iniciales sí particularizan las composiciones reivindicadas y por esta razón se incluyeron las características de la reivindicación 3 inicial dentro de la nueva reivindicación 1, que como ya se demostró resulta novedosa frente al documento D1.

4. Consideraciones sobre el nivel inventivo

Contrario a lo afirmado por la señora examinadora, el solicitante respetosamente considera que definitivamente sí existe una ventaja técnica asociada a la selección de componentes de la composición reivindicada en la solicitud frente a la descrita en el documento D1,

Inicialmente el solicitante manifiesta de que no sería posible deducir de manera evidente la composición reivindicada tomando como base la información descrita en D1, ya que los excipientes empleados para la formulación reivindicada fueron elegidos cuidadosamente para solventar dos aspectos fundamentales que no se logran con la formulación que se ejemplifica en D1:

El primer aspecto es la solubilidad de la Pirfenidona en la formulación.

En D1, la Pirfenidona no se logra solubilizar a un porcentaje mayor a 7%, mientras que la formulación reivindicada logra concentraciones absolutamente disueltas desde el 2% hasta 12% de Pirfenidona. Estas concentraciones son logradas mediante el uso de solubilizantes no iónicos del tipo pirrolidona, en combinación con otro solubilizante del tipo hidroxistearato 40 de macroglicerol, lo cual permite resolver el problema de la solubilidad de la Pirfenidona. Toda esta información se aprecia en el estudio de farmacocinética de la composición de gel conteniendo Pirfenidona realizada por la empresa independiente Ipharma S.A. de C.V., bajo la supervisión del Instituto de Investigaciones en Farmacología Clínica y Experimental. La evidente mejora en la solubilidad de pirrolidona sería suficiente para determinar la actividad inventiva involucrada en la presente invención, que no solo resuelve este problema, sino además incrementa la penetración de una cantidad terapéuticamente efectiva de Pirfenidona, en donde la más efectiva corresponde a la composición de gel conteniendo 8% de pirfenidona.

Asimismo, es importante hacer notar que en D1 se refiere a la invención como una formulación farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y la

prevención de enfermedades de la piel con un excipiente que permite la disolución o dispersión de "una cantidad suficiente de Pirfenidona", siendo esta definición ambigua ya que "suficiente" indica del 3% al 7% de Pirfenidona.

El segundo aspecto corresponde a la acción terapéutica de la formulación, ya que para lograr su acción es indispensable su penetración en la piel a la dosis correcta. En D1 no se presenta información adicional que compruebe o demuestre la efectividad de su formulación. En el caso de la formulación reivindicada en nuestra aplicación de patente, la absorción del principio activo por el tejido es fundamentalmente llevada a cabo por la naturaleza de los ingredientes de la misma. Adicionalmente y de acuerdo con el estudio de farmacocinética presentado como evidencia y referencia de la acción del producto, se demuestra que la ventaja terapéutica óptima del tratamiento se logra con la dosis adecuada de 8% de Pirfenidona disuelta en un gel tópico con penetración en el tejido cutáneo. Es claro que tales condiciones farmacológicas no son logradas con las formulaciones mostradas en D1.

Es así, como la combinación y selección de los excipientes utilizados en la composición reivindicada no son el resultado de una simple elección aleatoria y circunstancial. De igual manera, evidentemente no son derivados de D1, en donde no se resuelve el problema de solubilidad de la Pirfenidona y tampoco se prueba la efectividad terapéutica de las composiciones ahí descritas.

Incluso en las páginas 7 a 11 del documento D1, en los ejemplos comparativos 1 a 4, el 1 y 2 se refieren a composiciones de ungüentos y los ejemplos 3 y 4 a composiciones de gel. Se afirma al final de la página 7 que el contenido de Pirfenidona en el ungüento se probó en concentraciones de 3.5, 5 y 10%, no así en la composición del Gel.

Atendiendo a los resultados de reportados en D1 para la composición de ungüento del ejemplo comparativo 1, página 8, segundo párrafo, en donde se indica que el ungüento obtenido presenta separación de fases, la emulsión se vuelve no homogénea y se forman cristales grandes de Pirfenidona, esto indica que a concentraciones de 3.5, 5 y 10% (p/p) de Pirfenidona los ungüentos son inestables. En cuanto a los ejemplos 3 y 4, composiciones de gel, donde la concentración de Pirfenidona es de 3.5 y 5% (p/p), respectivamente, se muestra que ambos geles son inestables.

Los ejemplos de la composición reivindicada en D1 solamente comprenden concentraciones de Pirfenidona de 7, 5 y 3.5%, en donde evidentemente los excipientes juegan un papel importante en la disolución o dispersión de la Pirfenidona, la de la composición, consecuentemente en su efectividad, tal y como se describe en la página 2, párrafo segundo de D1. También, D1 señala en la página 3, párrafo segundo, que el objeto de la invención es proporcionar composiciones de Pirfenidona con excipientes que permitan la disolución o dispersión de una cantidad suficiente de la misma para su uso terapéutico y donde la formulación sea estable.

5

Como se ha señalado, D1 no logra demostrar que las composiciones descritas y reivindicadas [cuyo contenido no supera 7% (p/p) de Pirfenidona], proporcionen la cantidad disponible suficiente y necesaria para lograr su efecto terapéutico, más aún cuando es evidente que un gel que incluya etanol y/o isopropanol, como en el ejemplo 3 y reivindicaciones 7, 8 y 11 se menciona, no logra ser estable debido a la naturaleza volátil de dichos alcoholes.

La composición de gel conteniendo Pirfenidona que se reivindica posee una física y química superior a la referida en D1, precisamente por la naturaleza de los excipientes utilizados en nuestra preparación. Asimismo, es reflejo de la secuencia específica del procedimiento de manufactura como ya se ha detallado anteriormente y como se refiere más adelante. Como se demuestra en el esquema de es que se anexa, nuestra composición de gel es perfectamente estable hasta por más de 24 meses, a diferencia de las composiciones mostradas en D1 que solo logran ser estables por 6 meses. Es importante hacer notar que el solicitante demostró las es de tres lotes preparados en diferentes tiempos, y los tres mostraron ser estables a los 24 meses.

Como el solicitante ha demostrado en la solicitud de patente, es precisamente debido a la naturaleza de los excipientes y el procedimiento utilizado en la formulación que se logran obtener concentraciones del 2 al 12% de Pirfenidona en composiciones de gel que permiten proporcionar cantidades terapéuticamente efectivas como se demuestra en la investigación clínica publicada en la revista internacional de cirugía: *Annals of Plastic Surgery*, Vol. 68, No. 1, January 2012, págs. 22 a 28, realizada por los inventores, así como en el estudio de farmacocinética de la composición de gel conteniendo Pirfenidona realizada por la empresa Ipharma S.A. de C.V. bajo la supervisión del Instituto de Investigaciones en Farmacología Clínica y Experimental. Además, D1 también carece de la demostración de su eficacia clínica en estudios con humanos.

La selección de cada excipiente y el procedimiento para la preparación de gel conteniendo cantidades comprendidas entre 2 al 12% (p/p) de Pirfenidona, objeto de la presente invención, son el resultado de investigaciones científicas dirigidas a lograr obtener composiciones de gel que demuestren en su aplicación, una acción terapéuticamente efectiva. Dichas investigaciones implican por su propia naturaleza una actividad creativa y por tanto inventiva.

Consecuentemente los excipientes seleccionados para la composición de gel proporcionan las características deseadas mediante las siguientes etapas o fases: una fase A de humectación de modificador reológico; una fase B de solubilización del activo y una fase C de preparación del agente neutralizador.

FASE A: HUMECTACIÓN DE MODIFICADOR REOLÓGICO

El carbómero es un polímero reticulado de poliacrilato que funciona como un modificador reológico proporcionando alta viscosidad a la composición del gel y debido a su naturaleza hidrofílica, en primer lugar se debe disolver en el agua diluyente. Esta fase es la primera en llevarse a cabo teniendo en cuenta el tiempo que tarda la humectación completa de carbómero.

FASE B: SOLUBILIZACIÓN DE INGREDIENTE ACTIVO

La Pirfenidona es insoluble en agua y por lo tanto un agente solubilizador farmacéuticamente aceptable como N-metilpirrolidona es empleado. También, un agente solubilizador y cosolvente no iónico como Hidroxiestearato de Macrogolglicerol se utilizan junto con un aumento de temperatura para aumentar la solubilidad de la Pirfenidona. Este mismo componente le proporciona a la formulación una mejor absorción en la piel lo cual le permite llevar a cabo la acción terapéutica reivindicada.

FASE C: PREPARACIÓN DEL AGENTE NEUTRALIZADOR

La Trietanolamina primero es diluida en agua para un rápido cambio de pH, de pH 3.0 a aproximadamente 7,0 del buffer, cuando se agrega la solución del carbómero (etapa A del proceso de obtención) y tenga lugar el cambio gradual de la viscosidad para lograr la homogeneización de gel.

Consecuentemente, la mezcla final debe llevarse a cabo en la secuencia estricta como se indica en el proceso reivindicado para asegurar la completa homogeneización de los excipientes y el ingrediente activo en la mezcla final.

Básicamente el proceso reivindicado implica:

- 1.- Agregar la mezcla de la fase B a la mezcla de la fase A y mezclar para alcanzar la homogeneización.
2. - Agregar el agente conservador (diazolidinilurea y iodopropinilbutilcarbamato) a la mezcla anterior y agitar hasta la homogeneización, y
- 3.- Agregar la preparación de la fase C a la mezcla anterior hasta formar un gel homogéneo.

A mayor abundamiento, se hace notar que en D1 no se presenta evidencia clínica alguna de que las composiciones descritas tengan el efecto terapéutico descrito, consecuentemente afirmar que las composiciones ahí descritas permiten la disolución o dispersión de una cantidad suficiente de Pirfenidona que es útil para el

tratamiento o prevención de lesiones fibróticas carece de cualquier sustento o evidencia clínica.

En D1 se mencionan los excipientes; como plastificante al polipropileno glicol, como agente formador de gel, particularmente el carbómero; antioxidantes, en los mismos ejemplos metabisulfito de sodio, como antimicrobianos metilparabeno y propilparabeno, agente para ajustar el pH, hidróxido de sodio, y como vehículos agua purificada y uno o más alcoholes, etanol y propanol, ver ejemplos 1 a 3.

Aún cuando la nomenclatura para los excipientes no es la misma en D1 y la presente solicitud, es clara la función que desempeña cada uno de ellos y el tipo que se emplea. Es de conocimiento general que sustancias como las bases fuertes, en este caso hidróxido de sodio suele tener una problemática asociada a su propia naturaleza y es evidentemente un aditivo poco usado en farmacia. Además de su elementalidad, D1 no sugiere o propone otro tipo de agente regulador del pH como por ejemplo las bases orgánicas con grupos amino, como se describe en la presente invención. Igualmente, la elemental elección de alquil-parabenos o sus sales como conservadores, ejemplos 1 a 3 de D1, hace imposible suponer que los mismos sugieran el uso de diazolidinilurea e isopropinil-butylcarbamatato. Es de notar, que los alquil-parabenos se consideran poco seguros para la salud y por tal motivo, la Unión Europea prohíbe su uso en productos farmacéuticos, por citar sólo un ejemplo. Además, D1 en su listado de excipientes no se refiere a otro tipo de conservadores más allá de los mencionados explícitamente en el mismo.

El problema a resolver en las composiciones conteniendo Pirfenidona, es su poca solubilidad, problema señalado y no resuelto en D1, la elección del medio de disolución no es un trabajo de simple selección. Cualquier técnico en la materia reconoce que asociado a la poca solubilidad de la Pirfenidona, se encuentra el problema de su penetración en la piel cuando la aplicación es tópica. Problemas no resueltos por las composiciones descritas en D1.

En resumen, los excipientes divulgados en D1 para formar geles estables no le permitirían a un técnico en la materia deducir de manera evidente la composición reivindicada, que garanticen los resultados y la eficacia de esta composición, revisar la lista de excipientes en las páginas 4 a 7, ejemplos 1 a 3 en las páginas 11 a 14, reivindicaciones 2 a 10 de D1.

Indudablemente la ventaja técnica de la composición de la presente invención claramente se demuestra en:

- a) Tabla de es de tres lotes diferentes de Gel conteniendo Pirfenidona al 8%
- b) Annals of Plastic Surgery, Vol. 68, No. 1, January 2012, págs. 22 a 28, resultado de la investigación dirigida por los inventores,
- c) Estudio de farmacocinética de la composición de gel conteniendo Pirfenidona realizada por la empresa Ipharma S.A. de C.V. bajo la supervisión del Instituto de Investigaciones en Farmacología Clínica y Experimental;
- d) Primer estudio clínico del Hospital Angeles de Torreón; y

- e) A pilot study with KitoCell(MR) in the treatment of Keloids an Hypertrophic Scar Caused by Burns in Pediatric Patients. En donde KitoCell(MR) comprende la composición de la presente solicitud según el AVS. SSA.04/06/2008.

Todos los anteriores incluidos, como anexo a este memorial, para referencia de su Despacho.

Resulta imposible llevar a cabo estudios comparativos con composiciones semejantes o con la materia divulgada, toda vez que no existen reportes o investigaciones que involucren la aplicación de un gel útil en el tratamiento o prevención de lesiones fibróticas que contengan cantidades comprendidas entre 2 y 12% (p/p). D1 no menciona ni hace referencia a estudios de este tipo, consecuentemente carece de sustento la afirmación de que D1 divulga todas las características técnicas de la composición reivindicada en esta solicitud.

Por lo expuesto, debe darse por contestado el Oficio y solicito que sean desechadas por improcedentes las objeciones de falta de novedad y de actividad inventiva contenidas en el mismo.

Teniendo en cuenta la independencia de ese Despacho en la evaluación de solicitudes de patente, respetuosamente, presento:

- Copia simple de la patente Sudafricana 2010/00918, cuya prioridad reconocida del 14 de agosto de 2008 corresponde a la solicitud mexicana número 2010/009796
- Copia del Título de Patente Mexicana No.302983

e informo que la Oficina de Propiedad Intelectual de Corea remitió la decisión de concesión el 20 de noviembre de 2012 para la solicitud equivalente en dicho país (Ver <http://kpa.kipris.or.kr/kpa/RC/RCKPAXML.jsp>). Por lo tanto solicito tener como referente en cuanto a la patentabilidad de la solicitud las decisiones de concesión emitidas por las oficinas mencionadas.

Por último, el solicitante hace hincapié en que el ejemplo de la composición reivindicada es representativo de la composición y por lo tanto es suficiente para cumplir con los requisitos establecidos en la legislación. Cabe mencionar que con la información proporcionada en cuanto a composición y método de preparación, la persona versada en la materia técnica podría reproducir la invención en toda el área reivindicada sin que se requiera de un esfuerzo inventivo.

Cumplido así con lo dispuesto solicito que se otorgue el privilegio de patente a la presente solicitud toda vez que se han subsanado los defectos de claridad y se ha demostrado la novedad y altura inventiva de la invención reivindicada.

SOLICITUD

En consideración a que con las aclaraciones introducidas se ha dado cumplimiento a las observaciones en cuanto a claridad, y que la novedad y altura

inventiva de la invención, respetuosamente solicito se otorgue el privilegio de patente a la presente invención.

DERECHO

Artículos 14, 16, 18, 19, 34 y 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, demás normas concordantes y/o aplicables.

De usted atentamente,



CAMILO H. ALVAREZ BERNATE
T.P.A. No. 20,343 del C.S.J
C.C. 19,219,009 de Bogotá



Grupo Medifarma S.A. de C.V.

México

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

KITOSCELL®

Gel

LOTES:	KG01, *KG02, *KG03
FABRICACIÓN:	23-ENERO-07 *25-ENERO-07
SISTEMA CONTENEDOR CIERRE:	TUBO POLILAMINADO
TAMAÑO DE LOTE:	2,300 TUBOS (207 KILOS)

INGREDIENTE	FABRICANTE
5-METIL-1-FENIL-2-(1H)-PIRIDONA	TECSIQUIM
CARBOMERO	COSMETICA APLICADA
N-METILPIRROLIDONA	ISP
MACROGOLGLICEROL HIDROXIESTEARATO 40	BASF
DIAZOLIDINILUREA Y IODOPROPINILBUTIL CARBAMATO	ISP
TRITANOLAMINA	COSMETICA APLICADA
AGUA	GRUPO MEDIFARMA S.A. DE C.V.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
30°C ± 2°C / 65% ± 5% H.R.	0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses


QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
Responsable Sanitario



Grupo Medifarma S.A. de C.V.
México

ESPECIFICACIONES

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA
Descripción	Gel transparente libre de partículas extrañas.	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
Color	Incoloro o ligeramente amarillo.	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
Olor	Ligero olor característico.	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
Identidad	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
pH	Entre 6.5 y 7.5	MGA 0701 FEUM 10 edición pag. 447
Viscosidad	Entre 35,000 – 55,000 cps	MGA 0951 FEUM 10 edición pag. 474
Contenido mínimo	No menos de lo indicado en el marbete (90g / tubo)	MGA 0221 FEUM 10 edición pag. 271
Valoración	No menos del 90% y no más del 110%	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
LIMITES MICROBIANOS Cuenta de aeróbicos totales Cuenta de hongos y levaduras Patógenos	 Menos de 100 UFC/g Menos de 10 UFC/g Ausencia	 MGA 0571 FEUM 10 edición pag. 416


QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
Responsable Sanitario



Grupo Medifarma S.A. de C.V.
México

INFORME

KITOSCELL[®]
Gel

LOTES:	<u>KG01, *KG02, *KG03</u>
FABRICACIÓN:	<u>23-ENERO-07 *25-ENERO-07</u>
SISTEMA CONTENEDOR CIERRE:	<u>TUBO POLILAMINADO</u>
TAMAÑO DE LOTE:	<u>2,300 TUBOS (207 KILOS)</u>


QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
Responsable Sanitario

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

KITOSCELL®
 Gel

Lote: KG-01 Inicio estabilidad: 29-Enero-07 Fabricación: 23-Enero-07
 Fin estabilidad: 29-Enero-08 y 29-Enero-09 Envase Primario: TUBO POLILAMINADO

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	ANALISIS INICIAL	30°C ±2.°C 65% ± 5 % H.R.					
			3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Descripción	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico
Color	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Olor	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Identidad	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.
pH	Entre 6.5-7.5	6.5	6.7	6.6	6.7	6.7	6.8	6.8
Viscosidad	Entre 35,000-55,000 cps	47,000 cps	47,000 cps	49,000 cps	46,000 cps	46,000 cps	49,000cps	45,000cps
Contenido promedio	No menos de lo indicado en el marbete (90g / tubo)	90.1g	90.0g	90.8g	90.2g	90.5g	90.3g	90.3g

15



Grupo Medifarma S.A. de C.V.
México

Valoración	90-110% (7.20-8.80 g/100g)	106.39 % 8.51 g/100g	102.04 % 8.16 g/100g	101.97 % 8.16 g/100g	102.09 % 8.16 g/100g	101.87 % 8.15 g/100g	100.97% 8.08 g/100g	100.84% 8.07 g/100g
LIMITES MICROBIANOS								
Cuenta de aeróbicos totales	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g
Cuenta de hongos y levaduras	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

QFB. MARTHA LAURA MUÑOZ AGUILAR
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
RESPONSABLE SANITARIO

18



Grupo Medifarma S.A. de C.V.
México

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO
KITOSCELL®
Gel

Lote: KG-02 Inicio estabilidad: 29-Enero-07 Fabricación: 25-Enero-07
Fin estabilidad: 29-Enero-08 y 29-Enero-09 Envase Primario: TUBO POLILAMINADO

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	ANALISIS INICIAL	30°C ±2.°C 65% ± 5 % H.R.					
			3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Descripción	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico
Color	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Olor	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Identidad	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.
pH	Entre 6.5-7.5	6.8	6.7	6.6	6.6	6.7	6.9	6.9
Viscosidad	Entre 35,000-55,000 cps	46,000 cps	46,000 cps	46,000 cps	47,000 cps	46,000 cps	49,000 cps	47,000 cps
Contenido promedio	No menos de lo indicado en el marbete (90g / tubo)	90.4g	90.5g	90.2g	90.7g	90.3g	90.3 g	90.4g



Grupo Medifarma S.A. de C.V.
México

Valoración	90-110% (7.20-8.80 g/100g)	104.44 % 8.34 g/100g	102.80 % 8.22 g/100g	102.25 % 8.18 g/100g	102.02 % 8.16 g/100g	101.97 % 8.16 g/100g	100.90% 8.07 g/100g	101.18% 8.09 g/100g
LIMITES MICROBIANOS								
Cuenta de aeróbicos totales	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g
Cuenta de hongos y levaduras	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

QFB. MARTHA LAURA MUÑOZ AGUILAR
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
RESPONSABLE SANITARIO



Grupo Medifarma S.A. de C.V.

México

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

KITOSCELL®

Gel

Lote: KG-03 Inicio estabilidad: 29-Enero-07 Fabricación: 25-Enero-07
 Fin estabilidad: 29-Enero-08 y 29-Enero-09 Envase Primario: TUBO POLILAMINADO

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	ANALISIS INICIAL	30°C ±2.°C 65% ± 5 % H.R.					
			3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Descripción	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico
Color	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Olor	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Identidad	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.
pH	Entre 6.5-7.5	6.7	6.8	6.8	6.9	6.8	6.6	6.7
Viscosidad	Entre 35,000-55,000 cps	46,000 cps	49,000 cps	45,000 cps	48,000 cps	45,000 cps	49,000 cps	50,000 cps
Contenido promedio	No menos de lo indicado en el marbete (90g / tubo)	90.2g	90.8g	90.5g	90.2g	90.1g	90.6g	90.6g



Grupo Medifarma S.A. de C.V.
México

Valoración	90-110% (7.20-8.80 g/100g)	105.17 % 8.41 g/100g	101.93 % 8.15 g/100g	101.82 % 8.14 g/100g	101.65 % 8.13 g/100g	101.40 % 8.11 g/100g	100.50% 8.04 g/100g	101.71% 8.14 g/100g
LIMITES MICROBIANOS								
Cuenta de aeróbicos totales	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g
Cuenta de hongos y levaduras	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

QFB. MARTHA LAURA MUÑOZ AGUILAR
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
RESPONSABLE SANITARIO



Grupo Medifarma S.A. de C.V.

México

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos al analizar TRES (3) DIFERENTES LOTES del producto KITOSCELL® 5-METIL-1-FENIL-2-(1H)-PIRIDONA gel 8% nos indican que este se mantiene dentro de especificaciones, conservando sus propiedades físicas y químicas durante las condiciones de almacenamiento $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $65\% \pm 5\%\text{H.R.}$, 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses a que fue sometido dentro del envase primario. Evidentemente, las características de estabilidad mostradas de este producto son muy superiores a las demostradas por los inventores del gel de pirfenidona descritas en el documento D1 que son NO MAYORES DE SEIS (6) MESES. Asimismo, queda de manifiesto que la naturaleza de nuestros excipientes usados en esta formulación permiten lograr una mayor y mejor solubilidad del principio activo, resultando en una mayor vida de anaquel de un producto comercializable.

PROPUESTA DE FECHA DE CADUCIDAD:

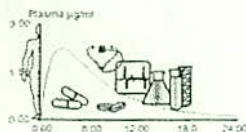
2.- Por lo que se puede concluir que KITOSCELL® 5-METIL-1-FENIL-2-(1H)-PIRIDONA gel 8% se ha mantenido estable bajo dichas condiciones de temperatura y humedad.

Y permanecerá en el mercado sin cambios conforme a la leyenda del marbete:
Conservese a no más de 30°C , por un mínimo de 2 años.

Bibliografía:

NOM-073 SSA1 Estabilidad de fármacos y medicamentos 2005 México
FEUM 8ª Ed 2004 Métodos Generales


QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
Responsable Sanitario



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Y EXPERIMENTAL

Pirfenidona / B05-06.

Título del protocolo: Pirfenidona /B 05-06.

Número de identificación: B05-06.

Autor del Protocolo: Dr. med. Alfredo Piñeyro-López.

Nombre del Patrocinador : Pilhesa Médica S.A. de C.V. y Cell Therapy and Technology.

Nombre del Responsable de Aseguramiento de Calidad de la Unidad Clínica:

Dr. med. Raúl Reyes-Araiza.

Nombre del Responsable de Aseguramiento de Calidad del Laboratorio de Pruebas:

Dr. Sc. Rigoberto Vargas Zapata.

Nombre del Investigador: Dr. med. Alfredo Piñeyro-López.

Sitio de realización del estudio: Ipharma S.A. de C.V.

Domicilio del establecimiento: Francisco Fernández Treviño #130, Col. Leones, Monterrey, N. L.

Comité de investigación revisor: 1 de Noviembre del 2006.

Comité de ética revisor: 1 de Noviembre del 2006.

Comité de bioseguridad revisor: No aplica.

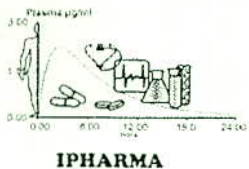
Fecha del Protocolo: 2 de Octubre del 2006.

Firma del Investigador: _____

Dr. med. Alfredo Piñeyro-López.

Firma del Representante del Patrocinador

M. sc. Alma Morales Morón.



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Y EXPERIMENTAL

Tabla de contenido

Introducción: 3

Objetivo: 4

Diseño experimental: 4

Selección de sujetos: 5

Diseño del estudio: 5

Análisis estadístico: 11

Eventos Adversos: 13

Retiro de voluntarios del estudio: 14

Manejo y contabilidad de medicamentos: 14

Formas de Reportes de casos: 15

Consentimiento informado: 15

Revisión de los comités de investigación y ética institucionales: 17

Suspensión del estudio: 17

Publicación y representación de los datos ante las autoridades competentes: 17

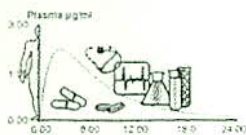
Documentación: 18

Flujograma y cronograma: 18

Referencias y bibliografía: 18

Apéndices 1; 2; 3; 4; 5; y Post Scriptum: 23

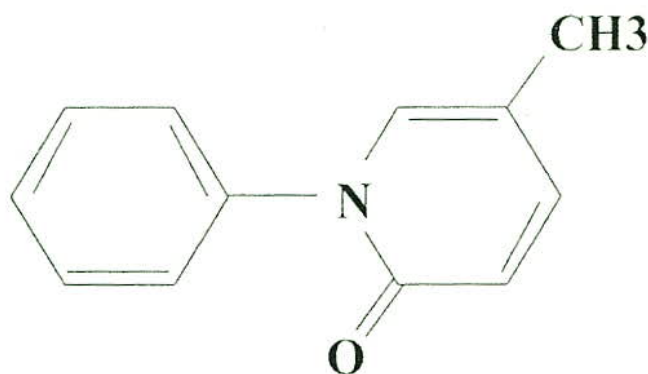
Introducción:



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

La Pirfenidona es la 5-metil-1-fenil-(1H)piridona. La USAN ha aprobado su nombre genérico y se ha registrado con el nombre Deskar® en los Estados Unidos de Norteamérica como agente anti-fibrotico. Es un sólido blanco, microcristalino, homogéneo, estable, inodoro, y un fuerte sabor amargo. Es poco soluble en agua (1.5-2.0 % a 25°C en agua destilada) y muy soluble en etanol, cloroformo, otros solventes de lípidos. Tiene un peso molecular de 185.2; y un Punto de Fusión de 104-110°C. Se conoce su caracterización por cromatografía de gases, HPLC, espectroscopía infrarroja y de resonancia magnética nuclear (1, 2, 3, 4).



* Cualquier discrepancia con la estructura química debe de ser atribuida exclusivamente a la fuente bibliográfica.

Mecanismo de Acción:

La Pirfenidona es un potente inhibidor del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y de las citocinas fibrogénicas TGF- β , PDGF, bFGF, y EGF; de tal manera, que resulta efectiva frente a trastornos fibroticos, tanto al inicio, como frente a procesos ya desarrollados ya que también inhibe a los polipéptidos generados tras el daño celular (TNF- β), IL1, interferon gamma etc.) así como a otras sustancias liberadas en el daño celular, como son las ciclooxigenasas, prostaglandinas, histamina, bradicininas, etc.

Los efectos anti-TNF- α de la Pirfenidona ocurren de tres maneras: 1.-inhiben la síntesis; 2.-inhiben su liberación de las células; y 3.-antagonizan sus efectos, tanto a nivel celular como a nivel circulatorio, de tal manera que no solo impide, sino que también revierte las lesiones fibróticas(5, 6).

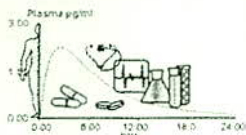
Farmacocinética: (para la forma racémica)

La farmacocinética de la Pirfenidona se encuentra relativamente mal estudiada a pesar de encontrarse el desarrollo del fármaco en la fase clínica II, no concuerdan los resultados obtenidos entre las diferentes especies (perro y ratón) y no se conoce de manera confiable las variables farmacocinéticas en el ser humano(7).

Objetivo:

El presente estudio tiene por objetivo conocer la farmacocinética de la Pirfenidona en el ser humano, con administración a dosis única en tres magnitudes (dosis baja, dosis media y dosis alta, al azar), por oral y vía cutánea, en seis periodos y seis secuencias, en condiciones de ayuno. Se determinara el Volumen de Distribución, la Vida Media, la Constante de Absorción, la biodisponibilidad, si estas variables son dependientes de la dosis o no, si existe

24



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

una cinética compartamental o no, si los procesos son de orden 0, o de primer orden y si hay influencia del sexo del voluntario.

Diseño experimental:

Se determinará la farmacocinética de la Pirfenidona

Como material de prueba se utilizarán cápsulas de Pirfenidona 100 mg fabricadas por Medifarma S.A. de C.V.: lote TEC-1006, fecha de fabricación; Pirfenidona gel al 2%, lote PFGEL 141106-02, fecha de fabricación 9 de Noviembre del 2006; Pirfenidona gel al 4%, lote PFGEL 141106-04, fecha de fabricación fecha de fabricación 9 de Noviembre del 2006; Pirfenidona gel al 8%, lote PFGEL 141106-08, fecha de fabricación fecha de fabricación 9 de Noviembre del 2006 fabricadas por Medifarma S.A. de C.V.: (éstas nos serán proporcionadas por Pihesa S.A. de C.V., a través de un servicio de mensajería).

Se utilizará como sustancia patrón para el análisis cuantitativo como estándar el aportado por el fabricante, caracterizado y valorado por el mismo.

Duración del Tratamiento:

El tratamiento será con una dosis única de tres magnitudes en una presentación farmacéutica de gel (2 g al 2%, 2g al 4%, y 2 g al 8%) por vía cutánea en parche (parche Tegaderm® de 10x25 cm, esteril), y por vía oral (100 mg, 200 mg y 600 mg) por seis períodos, seis secuencias y mediará entre ellos una semana de lavado para la eliminación de la dosis precedente

Estudios de Laboratorio:

Inicialmente se determinará el contenido de los medicamentos en cuestión, según el PNO-13L.

Tipo de Fluidos Biológicos a obtener y Frecuencia de Toma de Muestras:

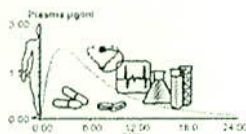
Para determinar la curva farmacocinética de la sustancia a evaluar, a cada voluntario con 12 horas de ayuno —antes de la administración oral o cutánea en parche (parche Tegaderm® de 10x25 cm, esteril), según el caso y a la magnitud correspondiente como dosis única— se les tomará, previa colocación de un catéter, una muestra de sangre venosa de 5 mL con EDTA (tiempo 00), y después de administrados los medicamentos se tomarán otras 15 muestras a los siguientes tiempos*: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 180, 240 y 300 minutos. Adicionalmente se colectará la orina de 6, 12, 18, 24 horas.

* Los diversos tiempos utilizados obedecen al análisis de las curvas teóricas de concentración plasmática de Pirfenidona de la literatura (7).

Criterios de inclusión:

Se incluirán en el estudio sólo aquellos voluntarios de ambos sexos cuyos valores de las pruebas bioquímicas clínicas se encuentren en un intervalo comprendido entre el valor mínimo y el valor máximo de los valores normales aceptados para dichas pruebas. En casos de excepción se podrá aceptar algún candidato en el que alguna prueba de las mencionadas se excediera hasta los valores máximos y mínimos aceptados como normales, siempre y cuando fuese un valor aislado y no hubiere otras manifestaciones que presumieran que el valor limítrofe tuviera relación con una futura enfermedad, o fuera el remanente de otra. Solo se incluirán voluntarios que no hayan hecho ejercicio violento 72 horas previas a la toma de las muestras.

Criterios de exclusión:



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Se excluirán del estudio aquellas personas que tuvieran anomalías electrocardiográficas; radiológicas; que fueran VDRL (+); HIV (+) y/o AgsHB (+); que tuvieran antecedentes personales o familiares de alergia al medicamento en cuestión; y en general a cualquier tipo de alergia, ya que estas personas tienen mayor riesgo de presentar alergia medicamentosa. También será motivo de exclusión el hábito del tabaquismo y/o toxicomanías; así como aquellas personas que estuvieran sometidas a algún tratamiento médico; la existencia de enfermedad concurrente o intercurrente, todos aquellos en donde existiera duda fundada sobre la veracidad de las respuestas en el interrogatorio. Finalmente se excluirán todos aquellos voluntarios que fueran discordantes con la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998⁽¹⁰⁾.

Preselección de los voluntarios:

Se invitará a estudiantes universitarios y a la población en general a participar como voluntarios en el proyecto de cinética. Los candidatos serán inscritos en una lista con domicilios y teléfonos para comunicación posterior.

Selección de los voluntarios:

De la lista obtenida se preseleccionarán a los posibles participantes que deberán ser por lo menos en número 14, no fumadores, de ambos sexos. La edad cronológica podrá fluctuar entre los 18 y los 45 años con un peso corporal de $\pm 10\%$ del peso ideal según tablas de Metropolitan Life Insurance Company de 1983 publicadas en Geigy Scientific Tables; tomo III; octava edición (1984); página 326.

Del total de aspirantes voluntarios para las pruebas de Farmacocinética, el área de reclutamiento elaborará una lista de los sujetos preseleccionados para el estudio, procedimiento que se realizará en base a los lineamientos establecidos en el numeral 8.3 de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, el cual trata sobre la selección de voluntarios⁽¹⁰⁾.

A los preseleccionados se les citará de manera individual para explicarles las características y objetivos del estudio de cinética del medicamento en cuestión y de la toma de muestras, así como los posibles efectos adversos de la prueba, de tal manera que exista un entendimiento pleno sobre el particular y se les pedirá su consentimiento por escrito (carta de consentimiento informado véase más adelante).

Después de la información, de los participantes voluntarios que desearan continuar en el proyecto habrá una selección de 12 voluntarios, a quienes se les practicará historia clínica (véase apéndice 4).

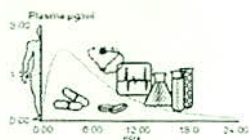
Diseño del estudio:

Etapas pre-experimental (48 horas antes de la fase experimental):

En el área de reclutamiento de sujetos voluntarios se asignará el número progresivo para cada sujeto seleccionado, además de los datos y otra información que a esa área le competa recabar en función del estudio a realizar.

Para la asignación del número progresivo se aleatorizarán los sujetos, este sorteo se llevará a cabo por medio de un ánfora, la cual contendrá 12 bolas numeradas y se llevará a cabo en el área de reclutamiento de sujetos voluntarios, según formato F-01.

Etapas experimental.



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Y EXPERIMENTAL

Primer período:

Por lo menos 72 horas antes de la fecha fijada para el estudio, el voluntario recibirá por escrito la citatoria correspondiente, donde se establezca el lugar, día y hora del inicio del estudio. Así como las siguientes indicaciones para las 48 horas previas al estudio: No fumar (de manera pasiva, ya que no son fumadores); no consumir bebidas alcohólicas; no consumir bebidas con xantinas (refrescos de cola, café, té, chocolate etc.); no consumir jugo natural de toronja; no consumir alimentos preparados al carbón, no usar ningún otro medicamento. Cada voluntario será recibido por los médicos y personal de enfermería participantes en el estudio en el sitio, día y hora fijados con antelación y se le interrogará sobre el cumplimiento de las indicaciones recibidas 72 horas antes. De haberse cumplido se seguirá adelante, internándosele la vispera a las 18 horas en las instalaciones de Ipharma ubicadas en Francisco Fernández Treviño, donde recibirá una cena ligera (800 kcal), de bajo residuo. Podrá ingerir agua *ad libitum* durante su estancia nocturna, mas no debe hacerlo al día siguiente antes de iniciar la prueba. Se levantará a las 5:00 horas y tomará un baño si lo desea. A las 5:20 horas un miembro de Ipharma los trasladará a la sala 1 de toma de muestras situada en dicho Instituto, para iniciar el primer período de la prueba.

La siguiente etapa del proceso tendrá lugar en la sala de toma de muestras y en ésta sólo se conocerá el número progresivo de los sujetos e inmediatamente se les asignará —de acuerdo a sorteo previo— a sus respectivas unidades experimentales.

Las unidades experimentales tendrán un número asignado y este número será permanente, es decir, la unidad experimental UE01 siempre corresponderá a la primer butaca de izquierda a derecha de la primera hilera, las hileras se contarán de la puerta de acceso hacia el fondo; la UE07 corresponderá a la primer butaca de la segunda hilera.

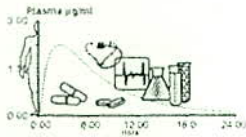
Una vez que los sujetos hayan sido seleccionados, enlistados y asignados aleatoriamente a cada unidad experimental, e identificados apropiadamente, se asignará una clave de archivo, que servirá para formar la base de datos del análisis estadístico. Esta clave constará de la letras a o b según sea de sexo femenino (a) o masculino (b) seguida de dos dígitos, los cuales serán el número progresivo previamente asignado a cada sujeto en el área de reclutamiento; enseguida se colocarán las letras O (Oral) o C (Cutáneo), según resulte el orden de administración de medicamentos por medio del sorteo.

Se utilizará el siguiente diseño cruzado, aleatorio, con tres dosis de Pirfenidona por vía cutánea, 2%(B), 4%(M), 8%(A) mg/kg, y por vía oral (100 mg, 200 mg y 600 mg) (9):

Voluntario	1	2	3	4	5	6
de sexo masculino:						
1	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.
2	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.
3	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.
4	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.
5	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.
6	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.

Voluntario

IPHARMA, S.A. DE C.V.
Francisco Fernández Treviño 181 Col. Lomas
Moreno, N.L. México C.P. 66100
Teléfono/Fax +52(81) 8346-7843



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

De sexo femenino:

1	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.
2	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.
3	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.
4	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.
5	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.
6	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.

El parche se aplicará en el dorso, (de la línea media hacia el frente, a lo largo del reborde de la última costilla. Las cápsulas se administrarán con 250 mL de agua

Etapas Post-experimentales:

Todos los voluntarios serán entrevistados una semana después de cada período.

En estas entrevistas se interrogará al voluntario sobre posibles efectos colaterales de aparición tardía. La información recabada se registrará en sus respectivos expedientes.

Recepción de la Muestra y Proceso previo al Almacenamiento:

Inmediatamente después de la toma de muestra de cada paciente, se entregará ésta en la recepción de muestras del laboratorio preparativo del Instituto para su procesamiento y almacenamiento; éstas se ordenarán progresivamente, tomando en cuenta los dos últimos dígitos de la clave, esto es, del 01 al 16. Se anotará dicha rotulación la bitácora de recepción de muestras, con la fecha y hora en que se recibe y firmarán quien entrega y quien recibe.

Los procesos a los que se someterán las muestras antes de su almacenamiento se anotarán en el libro citado, como son: la centrifugación, fraccionamiento y/o congelación inmediata según PNO-05-L.

Almacenamiento de las Muestras Biológicas:

Las muestras se almacenarán durante un período no mayor de 180 días a la temperatura definida con antelación al protocolo (en validación del método analítico) con el fin de preservar inalterado el compuesto a analizar durante el almacenamiento previo al período de análisis. Se depositarán en el Ultracongelador vertical No. Inv IP-LP-15 a $-78^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$. La temperatura será monitoreada con un termómetro de registro incluido en el ultracongelador. Dicho registro contendrá la fecha, y la firma del responsable del almacenamiento de las muestras.

El responsable de control de calidad del área analítica llevará a cabo comprobaciones periódicas de las anotaciones.

Disposición final de las muestras biológicas:

Todas las muestras biológicas que no sean requeridas para otros procedimientos analíticos serán procesadas de acuerdo al PNO-08 L.

Método Analítico:

El método analítico para la Cuantificación plasmática de Pirfenidona fue diseñado por nosotros en nuestra área analítica (8).

Material:

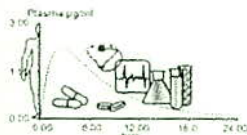
Pirfenidona ; Lot.

Acetonitrilo grado HPLC Tedia.

Metanol grado HPLC/ Tedia.

Agua destilada grado tipo I.

Formiato de Amonio grado analítico (Sigma).



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Membrana de celulosa con tamaño de poro de 0.45 μm (Millipore) No. de Cat. HVLP04700
Instrumentación

Balanza analítica Ohaus ; No. de inventario IP-PE-17.

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Agilent 1200 (No. de inventario IP-LA-18); con bomba binaria y automuestreador integrado; con detector Selectivo de Masas Agilent (No. de inventario IP-LA-19) acoplado a una estación de trabajo HP. Con columna Eclipse XDB-C18, 150 X 4.60 mm de longitud y 5 μm de tamaño de partícula, con precolumna de la misma fase estacionaria.

Preparación de la muestra :

Se colocan 0.1 mL de plasma (problema) + 25ml de estándar interno + 600 mL de acetonitrilo en un tubo de eppendorf, se agita en Vortex por 2 minutos, posteriormente se centrifuga a 10.000 rpm por 5 minutos, 500 μl del sobrenadante se trasfiere a un eppendorf y se le adicionan 200 μl de Formiato de amonio 10 mM se agita suavemente y se trasfiere 350 μl en microvial para su inyección en el cromatógrafo por medio de inyector automático.

Preparación de la fase móvil para HPLC:

La fase móvil: A) Formiato de amonio 10 mM. B) Metanol . (20 : 80)

Se filtra a través de una membrana de celulosa con tamaño de poro de 0.45 μm .

Condiciones cromatográficas:

Volumen de inyección de 5 μl . Flujo isocrático de 0.5 mL/min con una temperatura de columna 40°C.

Detector Selectivo de Masas (MM-ES): ión 186 m/z.

Análisis estadístico:

Los Parámetros Farmacocinéticos (PF) a evaluar fueron los siguientes (1):

ABC_{0-t} - Área bajo la curva al tiempo de la última determinación;

$ABC_{0-\infty}$ - Área Bajo la curva proyectada al infinito;

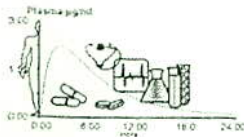
C_{max} - Concentración plasmática máxima y

T_{max} - Tiempo en el que alcanza dicha concentración.

$T_{1/2}$ - Vida Media.

Método:

La prueba se desarrolló para comparar la farmacocinética entre dos presentaciones del medicamento (gel vs cápsula); Aleatoriamente se formaron parejas de un hombre y una mujer. Cada pareja se dispuso en un arreglo de 6 x 6 (6 periodos y 6 secuencias) donde en un mismo periodo no se repiten tratamientos y cada pareja tomó los 6 tratamientos. Para el análisis farmacocinético y estadístico se recibieron datos de 12 voluntarios y el número de tratamientos fue de dos, por lo cual se trabajó con un total de 72 unidades experimentales. Se obtuvieron datos de concentración plasmática y en orina por cada tiempo (t_i) por medicamento. Los datos se recibieron, capturaron, decodificaron y organizaron, para presentarse en las tablas de **Resultados de laboratorio (HPLC)** para cada medicamento (gel y cápsula) y muestras (Plasma y orina) y posteriormente se hizo una primera estimación de los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$; mientras que C_{max} y T_{max} se obtuvieron directamente. Con esta información se elaboraron los formatos **Resultados Sobre Determinación de**



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Parámetros Farmacocinéticos y enseguida se realizó el ANADEVA para cada uno de los parámetros comparando contra género. A este punto hemos obtenido información de los parámetros farmacocinéticos de manera individual y promedios.

Las pruebas serán: ANADEVA; Los parámetros farmacocinéticos a evaluar serán los siguientes:

- ABC0-t = Área bajo la curva por regla trapezoidal desde tiempo 0 hasta el tiempo de la última determinación;
- ABC0-∞ = Área bajo la curva por regla trapezoidal desde tiempo 0 proyectada al infinito;
- C_{máx} = Concentración plasmática máxima y
- T_{máx} = Tiempo máximo en que alcanza dicha concentración.
- T_{1/2} = Vida Media.
- V_d = Volumen de Distribución.
- %Abs = Biodisponibilidad.

Determinación de linealidad o no de la farmacocinética.

Determinación de la existencia o no de compartimientos profundos.

Para cada parámetro se harán los cálculos (con datos crudos y transformados logarítmicamente) por análisis de varianza (ANADEV).

Eventos adversos:

Reacciones adversas al medicamento

Prevención :

Se excluirán del estudio aquellas personas que tuvieran anomalías electrocardiográficas; radiológicas; que fueran VDRL (+); HIV (+) y/o AgsHB (+); que tuvieran antecedentes familiares o personales de alergia al medicamento en cuestión o medicamentos químicamente emparentados; cualquier tipo de alergia, ya que estas personas tienen mayor riesgo de presentar alergia medicamentosa; el hábito de tabaquismo y/o toxicomanías; aquellas personas que estuvieran sometidas a algún tratamiento médico; la existencia de enfermedad concurrente o intercurrente y aquellos en donde existiera duda fundada sobre la veracidad de las respuestas en el interrogatorio clínico.

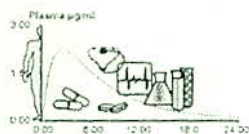
Detección oportuna :

En el momento del estudio y durante todo el periodo de muestreo se llevará a cabo un protocolo de Exploración Física General que incluya signos vitales al inicio, durante y al final de cada período, que nos permita detectar los efectos adversos más comunes, tales como: hipersensibilidad, exantema, complicaciones cardio-pulmonares, etc.

Manejo de una contingencia.

En el caso de presentación de una contingencia, ya sea una reacción adversa al medicamento (Reacción de hipersensibilidad), ya sea una respuesta vagal, hipotensión y/o hipotensión ortostática o cualquier otro evento que pudiese modificar el curso normal del estudio clínico, se deberán de atender los siguientes puntos:

1.- Una Enfermera y los Investigadores Clínicos ayudarán inmediatamente al voluntario afectado y en ese momento notificarán al Investigador Principal, al Monitor Clínico Interno sobre el evento que se está presentando.



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

- 2.- Las maniobras de resucitación —si fuera el caso—, el auxilio médico y la administración de medicamentos al voluntario afectado las efectuarán los Médicos Investigadores, la Enfermera y el Monitor Clínico Interno.
- 3.- Tanto los Investigadores como la Enfermera solicitarán inmediatamente la intervención de los Investigadores suplentes para la continuidad del Estudio.
- 4.- Uno de los médicos Investigadores junto con los Investigadores suplentes (Ver Organigrama, apéndice 7) y el Monitor Clínico Interno se encargarán de continuar con el Estudio Clínico.
- 5.- Una de las personas del área clínica (ver Organigrama, apéndice 7) asistirá a los Investigadores suplentes y al Monitor Clínico interno en la toma de muestras y en la continuidad del Estudio.
- 6.- En el momento en que el estado de emergencia se haya subsanado, el Investigador Clínico y la Enfermera regresarán a la UFC para continuar con el desarrollo del Estudio.
- 7.- Si en cualquier momento se detecta una desviación y/o problema en el seguimiento del Estudio, se deberá notificar inmediatamente al Monitor Clínico Interno. Este a su vez lo informará al Investigador Principal para revisar el problema y efectuar las acciones necesarias para resolverlo.

Reacciones adversas al procedimiento:

La aparición de reacciones locales de irritación o trombosis en la vena cateterizada, que pudiera presentarse durante el procedimiento, se tratará con compresas frías y dará lugar a cateterizar otra vena y a continuar la prueba, de repetirse el fenómeno, se suspenderá la participación del voluntario y las reacciones locales se tratarán con medios físicos y con otros procedimientos de acuerdo a la evolución.

En el apéndice no. 3 se presenta el algoritmo a seguir.

Retiro de voluntarios del estudio:

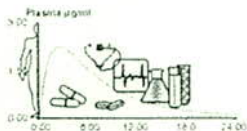
Retiro:

Los voluntarios estarán en todo momento conscientes de que tendrán la libertad de retirarse del estudio si así lo desearan, sin que esto signifique algún reclamo, ya sea verbal o material a su persona. Sin embargo, el estipendio que se hubiere acordado por su participación en el estudio se dará por cancelado. Además del retiro por decisión propia, el voluntario será retirado por el director del proyecto en los siguientes casos: Por enfermedad concurrente o intercurrente; por sospechas fundadas de que el voluntario no siguió las indicaciones recibidas; por encontrar en la orina del voluntario, el día de la prueba, alteraciones en el pH urinario o presencia de estupefacientes; por la aparición de efectos colaterales que impidan su permanencia en el estudio; por causa de fuerza mayor tales como huelga, disturbios callejeros, incendio, huracán, terremoto o cualquier otra causa que por estar fuera de lo predecible sea imposible prever con antelación.

Reemplazo:

Solo se dará el reemplazo de voluntarios antes de haber iniciado el primer período. Se llevará a cabo este reemplazo con aquellos preseleccionados (**hasta número de 2, véase pag. 5**) que hubieran satisfecho los criterios de inclusión y de exclusión. La presentación de algún otro caso fortuito será evaluado por los investigadores para solucionarlo en base a lo establecido por la Norma NOM-177-SSA1-1998 (10).

Manejo y contabilidad de medicamentos:



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Para la administración de los medicamentos acorde con las Buenas Prácticas Clínicas se actuará en base a los siguientes Procedimientos Normalizados de Operación: PNO-01C (Procedimiento Normalizado de Operación de la fase clínica de estudios de bioequivalencia); IC-01 (Instructivo para toma de muestra de sangre); PNO-04C (Procedimiento de contingencia en caso de pérdida de muestra por ruptura de tubo contenedor); IC-03 (Instructivo para toma de la frecuencia respiratoria); IC-04 (Instructivo para toma de temperatura axilar); IC-05 (Instructivo para toma de presión arterial); IC-06 (Instructivo para toma de pulso); IC-07 (Instructivo para toma de peso y talla); PNO-05C (Procedimiento de identificación de contenedores de muestra); IC-08 (Instructivo de administración de medicamentos por vía oral); PNO-03C (Procedimiento para control de expedientes de voluntarios para asegurar la confidencialidad de la información); PNO-02C (Protocolo de trabajo de Área Clínica) y PNO-06C (Procedimiento para administración de medicamentos, tiempos y márgenes de muestreo).

Formas de reportes de casos:

Se entiende por reporte de caso el expediente de cada voluntario, el que consistirá de historia clínica. Hoja de evolución durante la toma de muestras, en la cual se llevará a cabo por lo menos tres anotaciones por cada período, una antes de empezar la prueba, otra a la mitad y una al terminarla. Hoja de evolución una semana después de la toma de muestras—de cada período—, de la cual se reportarán dos. Hoja de reporte de efectos colaterales. Como anexo, los exámenes de laboratorio y gabinete practicados (apéndice 4)

Consentimiento Informado:

Protocolo Pirfenidona/B 05-06.

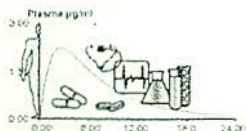
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ mayor de edad, en pleno uso de mi capacidad de tomar decisiones, acepto participar voluntariamente y sin presión de ninguna clase en la presente investigación farmacocinética de Pirfenidona cápsulas y de Pirfenidona crema. En la cual participarán además de mí, 11 voluntarios sanos. Esta investigación bajo la dirección del Dr. med. Alfredo Piñeyro-López, tiene como finalidad conocer la farmacocinética de un medicamento del tipo de los Aines. El tratamiento será con una dosis única de tres magnitudes en una presentación farmacéutica de crema (2 g al 2%, 2g al 4%, y 2 g al 8%) por vía cutánea y por vía oral (100 mg, 200 mg y 600 mg) por seis períodos, seis secuencias y mediará entre ellos una semana de lavado para la eliminación de la dosis precedente. Se me ha informado que esta investigación no tiene un objetivo terapéutico, sino solo el establecer la farmacocinética entre este medicamento.

Estoy enterado de que participan también en el proyecto el Dr. Sc. Everardo Piñeyro-Garza; la Lic. en enfermería Nicthea González-Bárceñas y que participa como monitor interno el Dr. med. Raúl Reyes-Araiza.

De dicho medicamento se conoce sus propiedades terapéuticas y posibles efectos colaterales, tales como: reacciones alérgicas al medicamento como urticaria, hemorragias, equimosis (moretones), ictericia, alopecia, náusea y vómitos, diarrea, o efectos adversos al procedimiento, como son: inflamación o infección en el sitio donde se colocará el catéter para la toma de sangre.

También estoy enterado que la Pirfenidona, si bien el uso de este medicamento es considerado de riesgo mínimo, existe la posibilidad de presentarse las reacciones adversas ya



IPHARMA

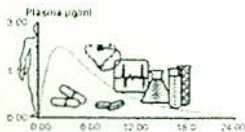
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

mencionadas, que pueden ser leves o severas. De ocurrir ellas, los costos que se generen en su tratamiento serán cubiertos directamente por Ipharma S.A. de C.V. o bien a través de un seguro médico. La duración de mi participación en este estudio será de 168 horas total, y durante este tiempo se realizará la historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete. Posteriormente, en los días previamente indicados se me pedirá que me presente en el Área de Internamiento para pasar la noche y al día siguiente, en el Área de Toma de Muestras, se realizará la administración del medicamento por vía oral y por vía cutánea, (previamente se me tomará la muestra del tiempo 0); para continuar con la toma de muestras de sangre en volumen de 5 mL, que se llevará a cabo por medio de la colocación de un catéter intravenoso al horario de: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 180, 240 y 300 minutos. Adicionalmente se colectará la orina de 6, 12, 18, 24 horas a cada voluntario. El esquema de administración del medicamento será el que se describe a continuación. Se utilizará el siguiente diseño cruzado, aleatorio, con tres dosis de Pirfenidona por vía cutánea, 2%(B), 4%(M), 8%(A) mg/kg, y por vía oral (100 mg, 200 mg y 600 mg):

	1	2	3	4	5	6
de sexo masculino:						
1	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.
2	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.
3	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.
4	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.
5	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.
6	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.
Voluntario						
De sexo femenino:						
1	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.
2	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.
3	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.
4	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.
5	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.
6	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.

cada semana después será entrevistado para que se lleve a cabo un examen físico consistente en determinar la frecuencia del pulso, de la respiración, el valor de la presión arterial, evaluar el sitio donde se cateterizaron las venas y se me tomará una pequeña muestra de sangre (5 mL) para llevar a cabo exámenes de laboratorio y después de la primera administración del medicamento, este se repetirá exactamente igual al ya efectuado, de nuevo con la administración del medicamento y las tomas de sangre. Esto se repetirá semanalmente según el esquema mencionado. Finalmente, una semana después será de nuevo entrevistado para que se lleve a cabo un examen físico consistente en determinar la frecuencia del pulso, de la respiración, el valor de la presión arterial, evaluar el sitio donde se cateterizaron las venas y se me tomará una pequeña muestra de sangre (5 mL) para llevar a cabo exámenes de laboratorio como en el primer período.

Se me ha informado que Ipharma S.A. de C.V. se compromete a mantener la confidencialidad de la información obtenida así como mi identidad como voluntario. Sin embargo, también se



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Y EXPERIMENTAL

me ha informado que de ser positivos los exámenes de HIV+, AgsHB+ o de VDRL, se hará el reporte sanitario correspondiente.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración sobre el carácter de la investigación en el momento que lo solicite, para lo cual me puedo dirigir a los encargados de esta investigación. Además, entiendo que estoy en libertad de retirarme en el momento que lo desee, sin que esto repercuta en alguna responsabilidad, penalidad o pérdida de beneficios a mi persona. Así mismo me comprometo a seguir las indicaciones de dieta y hábitos personales que se me indiquen.

Se me ha informado además, que durante el estudio se llevará a cabo un monitoreo permanente de circuito cerrado de TV en las siguientes áreas: dormitorios, comedor y sala de toma de muestras de sangre. Adicionalmente, se me ha informado bajo qué circunstancias puede darse por terminada mi participación por el investigador sin solicitar mi consentimiento. Estas serán enfermedades infecciosas en el tiempo del estudio, no haber guardado las indicaciones dadas sobre dieta o hábitos personales, la falta de realización de la historia clínica, de los exámenes de laboratorio y gabinete, así como alteraciones importantes en los mismos, no haber acudido a las tomas de muestras en los días y tiempos indicados, no guardar las normas de conducta e higiene adecuadas y también puede terminar mi participación en el estudio si se considerara por parte del investigador que esta fuese riesgosa para mi salud.

Finalmente, he aceptado recibir un estipendio de \$5000 (Cinco mil Pesos M.N.) por mi participación en el estudio

Participante
Nombre y Firma
Dirección

Testigo
Dr.
Dirección:

Investigador:
Dr. med. Alfredo Piñeyro-López
Dirección: Río Mississippi #253 Ote.
Col. del Valle, Garza García, N.L.

Testigo.

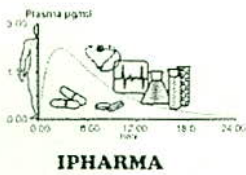
Monterrey, Nuevo León a _____ de _____ del 2006

Revisión de los Comités de Investigación y Ética institucionales:

Previo al desarrollo del estudio los comités de Ética e Investigación conocerán y decidirán sobre la pertinencia del estudio.

Suspensión del estudio:

En los casos de retiro individual, voluntario o no, el estudio continuará siempre y cuando no sobrepase hacia abajo el número mínimo de voluntarios considerado en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 previamente citada. Cuando por alguna razón el número de voluntarios que faltare al estudio fuese inferior a dicho número, quedará interrumpido y podrá



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

ser reprogramado si la razón del retiro de los voluntarios no fuere atribuible al medicamento en sí.

Publicación y representación de los datos ante las autoridades competentes:

Si bien la investigación se lleva a cabo habitualmente bajo petición y patrocinio de una empresa farmacéutica, y es a ella a quien se entrega el reporte, la investigación de farmacocinética tiene como objetivo el solicitar ante las autoridades correspondientes la obtención del registro en la Secretaría de Salud. Por tal motivo, la presentación en instancias distintas a las oficiales, solo será posible en publicaciones científicas, donde el crédito de autoría se otorgue plenamente al personal participante y se reconozca el patrocinio de la empresa que lo hubiere hecho.

Por estas razones, el informe se entregará al patrocinador con dos copias, en las cuales se incluirá la siguiente leyenda: **Este documento no debe ser reproducido en forma total o parcial sin la autorización del director general de Ipharma S.A. de C.V.**

Documentación:

A continuación se enlistan los nombres de los documentos que se generarán durante el estudio:

- 0.- Protocolo.
- 1.- Reporte de los resultados.
- 2.- Cromatogramas de las muestras.
- 3.- Análisis farmacocinético de los resultados.
- 4.- Análisis estadístico de los distintos parámetros farmacocinéticos.
- 5.- Expedientes de los voluntarios.

Flujograma y cronograma:

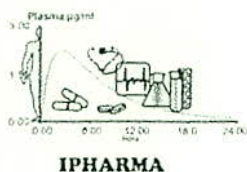
Flujograma

Reunión con el personal participante —→ Búsqueda bibliográfica —→ Diseño del protocolo —→ Adquisición de materiales —→ Registro del protocolo —→ Selección de los voluntarios —→ Validación del método analítico —→ Ensayo clínico —→ Desarrollo del análisis —→ Análisis farmacocinético —→ Análisis estadístico —→ **Reporte.**

Cronograma (*).

- | | |
|--|---|
| 01.- Reunión con el personal participante: | 25 de Septiembre del 2006. |
| 02.- Búsqueda bibliográfica: | Ya efectuada con antelación. |
| 03.- Diseño del protocolo: | 2 de Octubre del 2006. |
| 04.- Adquisición de materiales: | Ya efectuada con antelación. |
| 05.- Registro del protocolo: | 3 de Octubre del 2006. |
| 06.- Adquisición de los animales: | 6 de Octubre del 2006. |
| 07.- Validación del método analítico: | Ya efectuada con antelación. |
| 08.- Ensayo clínico: | 10 de Octubre a 14 de Noviembre del 2006. |
| 09.- Desarrollo del análisis: | 15 a 30 de Noviembre del 2006. |
| 10.- Análisis farmacocinético: | 4 al 11 de Diciembre del 2006. |
| 11.- Análisis estadístico: | 4 al 11 de Diciembre del 2006. |
| 12.- Reporte: | 15 de Diciembre del 2006. |

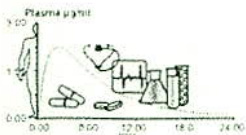
* Tentativo



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Referencias y bibliografía:

- 1.-Affiliated Medical Research, Inc. A Useful N-Substituted Pyridone. U.S. Patent 3,839,347(10/1/1974).
- 2.- Affiliated Medical Research, Inc. 5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridone, Composition and method of Use. U.S. Patent 3,974,281(8/10/1976).
- 3.- Affiliated Medical Research, Inc. U.S. Patent 4,042,699 (8/9/1977).
- 4.- Affiliated Medical Research, Inc. U.S. Patent 4,050,509(10/20/1977).
- 5.-Lefkowitz, SS, et al. Pirfenidone inhibits Tumor Necrosis Factor and subsequent endotoxin shock. The Immunologist 1997, supplement 1 pag. 61.
- 6.-Cain, W.C. et al. Inhibition of Tumor Necrosis Factor and subsequent endotoxion shock. Intl. J. Of Immuno. 1998 (12): 685-695.
- 7.-Schmidt, R.M.,Ritter, A.(D.O.) and Margolin, S. Bioavailability of Perfenidone Capsules Following Oral Administration (Human Volunteers) (60-2044-73), October 11, 1974.
- 8.-Gomez Silva M. Determinación de la Pirfenidona por HPLC acoplado a masas. *Publicación pendiente.*



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Y EXPERIMENTAL

09.-Derendorf, H., Gramatte T., und Schäfer G.; Pharmakokinetik. Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie. 2rd. ed.: S. 316-317 (2002) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, mbH. Stuttgart.

10.-Diario Oficial de la Federación, (Mayo 7 de 1999). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998

11.-Bolton, S.; Pharmaceutical Statistics. Practical and clinical Applications. 3rd. ed.: p.355-443 (1997) Marcel Dekker, Inc. New York.

12.-Brown Jr, B. W.; The crossover experiment for clinical trials. Biometrics 36: 69-79. (1980)

13.-Gibaldi, M. y D. Perrier. Pharmacokinetics. 2da. ed. Marcel Dekker, Inc. New York, (1982). p 445-449.

14.-WinNonlin. Profesional; version 2.0 (2005) Scientific Consulting, Inc. Cary, North Carolina

Apéndices:

- 1.- Anexo de cuadros y tablas del diseño estadístico.
- 2.- Algoritmo a seguir con la aparición de efectos colaterales.
- 3.- Formas de reportes de casos.
- 4.- Información y requisitos generales para el registro de proyectos de investigación clínica.
- 5.- Organigrama.
- 6.-Características del parche según el fabricante.

Post Scriptum

Copia del comunicado de aprobación por los comités de Ética y de Investigación.





Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Informe del análisis farmacocinética y estadístico en PIRFENIDONA (PIRF B/05-06) durante el desarrollo de prueba.

Los Parámetros Farmacocinéticos (PF) a evaluar fueron los siguientes (1):

ABC_{0-t} – Área bajo la curva al tiempo de la última determinación;

$ABC_{0-\infty}$ – Área Bajo la curva proyectada al infinito;

C_{max} – Concentración plasmática máxima y

T_{max} – Tiempo en el que alcanza dicha concentración.

$T_{1/2}$ – Vida Media

Método:

La prueba se desarrolló para comparar la farmacocinética entre dos presentaciones del medicamento (gel vs cápsula); Aleatoriamente se formaron parejas de un hombre y una mujer. Cada pareja se dispuso en un arreglo de 6 x 6 (6 periodos y 6 secuencias) donde en un mismo periodo no se repiten tratamientos y cada pareja tomó los 6 tratamientos. Para el análisis farmacocinético y estadístico se recibieron datos de 12 voluntarios y el número de tratamientos fue de dos, por lo cual se trabajó con un total de 72 unidades experimentales. Se obtuvieron datos de concentración plasmática y en orina por cada tiempo (t_i) por medicamento. Los datos se recibieron, capturaron, decodificaron y organizaron, para presentarse en las tablas de **Resultados de laboratorio (HPLC)** para cada medicamento (gel y cápsula) y muestras (Plasma y orina) y posteriormente se hizo una primera estimación de los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$; mientras que C_{max} y T_{max} se obtuvieron directamente. Con esta información se elaboraron los formatos **Resultados Sobre Determinación de Parámetros Farmacocinéticos** y enseguida se realizó el ANADEVA para cada uno de los parámetros comparando contra género. A este punto hemos obtenido información de los parámetros farmacocinéticos de manera individual y promedios.



Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Resultados:

Análisis de Varianza

Administración Oral

Tmax vs género-dosis

F. V.	G.L.	SC	CM	F	P
genero_dosis	5	1.245	0.249	0.90	0.494
Error	30	8.302	0.277		
Total	35	9.547			

S = 0.5261 R-Sq = 13.04% R-Sq(adj) = 0.00%

Nivel	N	Media	StDev	Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev
HA	6	0.8333	0.3416	(-----*-----)
HB	6	0.6667	0.2582	(-----*-----)
HM	6	0.7500	0.3162	(-----*-----)
MA	6	0.7917	0.2923	(-----*-----)
MB	6	1.2500	1.0368	(-----*-----)
MM	6	0.8333	0.4655	(-----*-----)

HA - Hombre, concentración alta
HB - Hombre, concentración baja
HM - Hombre, concentración media
MA - Mujer, concentración alta
MB - Mujer, concentración baja
MM - Mujer, concentración media

Administración cutánea

Tmax vs género-dosis

F. V.	G.L.	SC	CM	F	P
genero_dosis	5	0.333	0.067	0.16	0.976
Error	30	12.667	0.422		
Total	35	13.000			

S = 0.6498 R-Sq = 2.56% R-Sq(adj) = 0.00%

Nivel	N	Media	DesSt	Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev
HA	6	4.5000	0.5477	(-----*-----)
HB	6	4.6667	0.5164	(-----*-----)
HM	6	4.5000	0.8367	(-----*-----)
MA	6	4.3333	0.8165	(-----*-----)
MB	6	4.5000	0.5477	(-----*-----)
MM	6	4.5000	0.5477	(-----*-----)

HA - Hombre, concentración alta
HB - Hombre, concentración baja
HM - Hombre, concentración media
MA - Mujer, concentración alta
MB - Mujer, concentración baja
MM - Mujer, concentración media

Del ANOVA podemos deducir que no se aprecia efecto asociado al género.



Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos y sus respectivas desviaciones estándar en datos crudos fueron los siguientes:

Datos de análisis en plasma – Administración Oral

Parámetro Farmacocinético Tipo de Carga	Promedio			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación		
	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
ABC0-t (hr*ng/mL)	14802	9798	4583	4328	3756	1372	0.292	0.383	0.299
ABC0-x (hr*ng/mL)	23817	14305	7272	12248	7700	3464	0.514	0.538	0.476
Cmáx (ng)	5309	3747	1586	1720	1058	329	0.324	0.282	0.207
Tmáx (horas)	0.812	0.792	0.958	0.304	0.382	0.782	0.374	0.482	0.816

Datos de análisis en plasma – Administración Cutánea

Parámetro Farmacocinético Tipo de Carga	Promedio			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación		
	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
ABC0-t (hr*ng/mL)	393.334	250.580	118.994	145.040	143.941	53.345	0.369	0.574	0.448
ABC0-x (hr*ng/mL)	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Cmáx (ng)	153.404	91.560	46.474	55.868	48.144	22.884	0.364	0.526	0.492
Tmáx (horas)	4.417	4.500	4.583	0.669	0.674	0.515	0.151	0.150	0.112

**EL parámetro ABC0-x, no se obtuvo debido al comportamiento de la curva de absorción en la cual no se aprecia una caída en la concentración del medicamento

Datos de análisis en orina – Administración Oral

Parámetro Farmacocinético Tipo de Carga	Promedio			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación		
	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
ABC0-t (hr*ng/mL)	4164.161	2469.614	1400.967	2484.568	945.430	846.450	0.597	0.383	0.604
ABC0-x (hr*ng/mL)	4208.456	2485.135	1500.606	2533.239	952.795	821.750	0.602	0.383	0.548
Cmáx (ng)	624.945	375.623	181.515	322.564	133.376	98.169	0.516	0.355	0.541
Tmáx (horas)	6.000	6.000	7.000	0.000	0.000	3.464	0.000	0.000	0.495

Datos de análisis en orina – Administración Cutánea

Parámetro Farmacocinético Tipo de Carga	Promedio			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación		
	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
ABC0-t (hr*ng/mL)	1319.867	623.745	282.330	1685.610	360.846	127.311	1.277	0.579	0.451
ABC0-x (hr*ng/mL)	1884.274	1148.936	353.104	1803.730	745.509	207.323	0.957	0.649	0.587
Cmáx (ng)	119.738	40.865	19.212	213.701	22.040	7.828	1.785	0.539	0.407
Tmáx (horas)	10.500	12.500	12.500	4.523	5.977	4.758	0.431	0.478	0.381



Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Vida Media

Sujetos	Tipos de carga				
	Baja	Media	Alta		
C01	2.352	3.345	2.840		
C02	3.103	4.068	2.530		
C03	5.680	1.858	3.272		
C04	1.413	1.672	1.682		
C05	3.460	3.421	4.493		
C06	8.854	1.980	2.298		
D01	2.509	2.334	9.711		
D02	1.870	1.771	2.150		
D03	2.230	2.334	2.370		
D04	2.135	2.334	2.062		
D05	3.421	2.688	2.281		
D06	2.840	2.230	1.942		
Promedios*	3.322	2.503	3.136	2.987	Global*

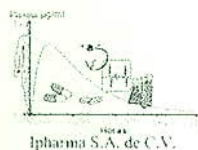
*Datos en horas

Atentamente

Ph. D. Salvador A. Borrego Alvarado
Director del Departamento de Estadística

Bibliografía

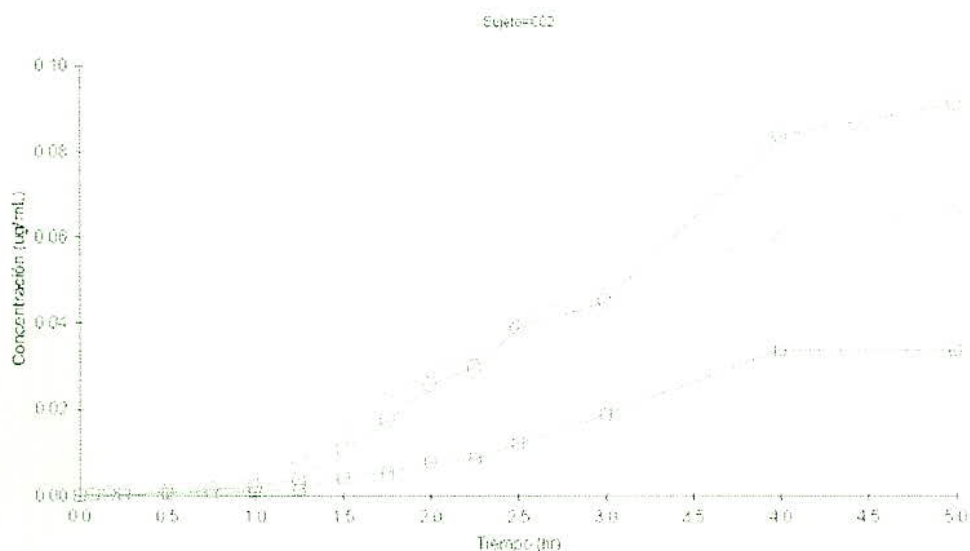
- 1.- Diario Oficial de la Federación.
(Mayo 7 de 1999). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.
- 2.- Chow SC. y JP. Liu.
Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. p 152-154; (2000) Marcel Dekker, Inc. New York.



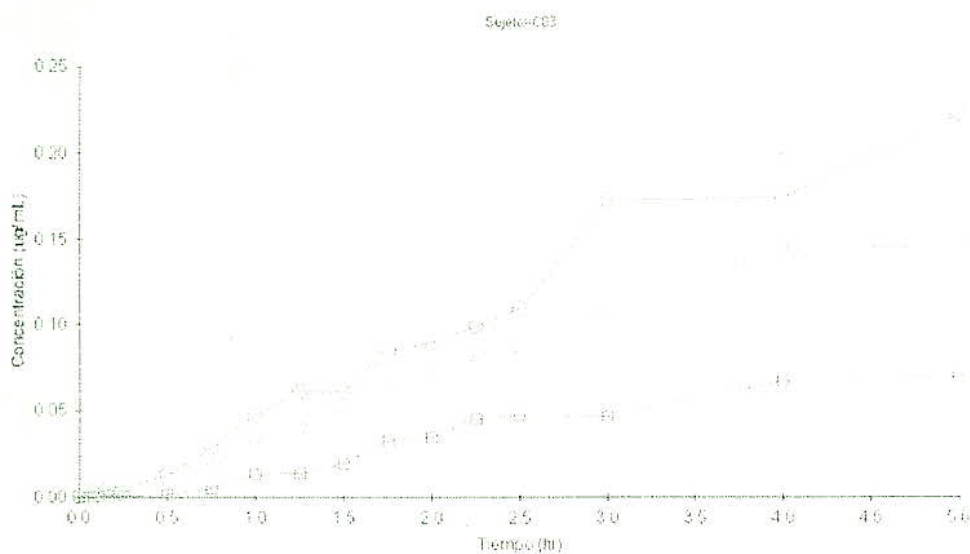
Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Análisis de muestras de Sangre

Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)



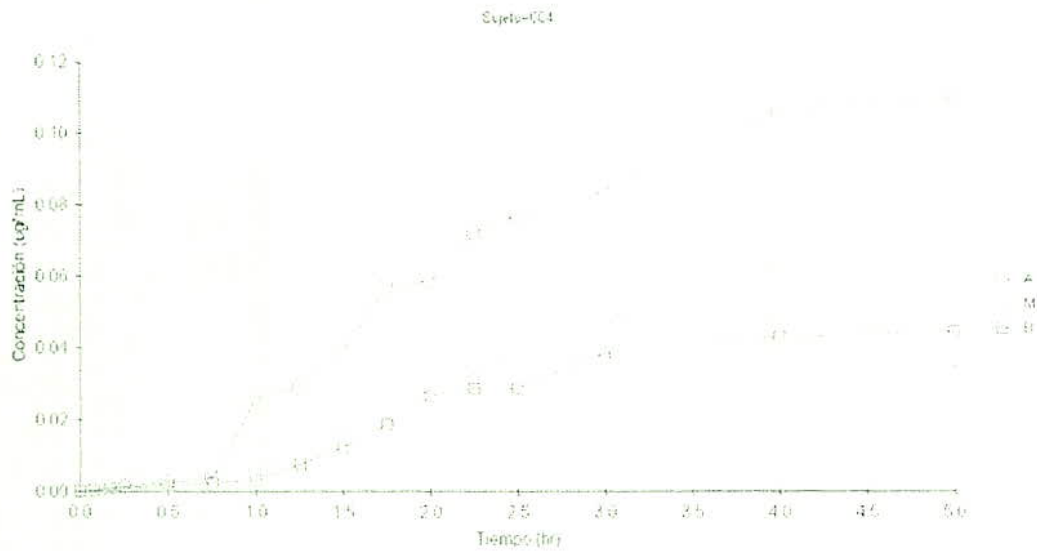
Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)



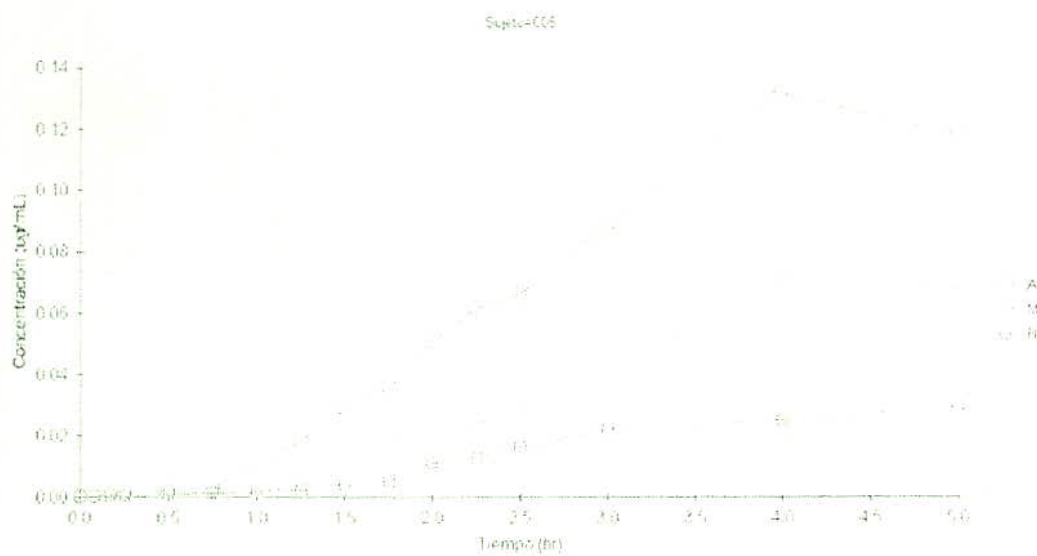


Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)



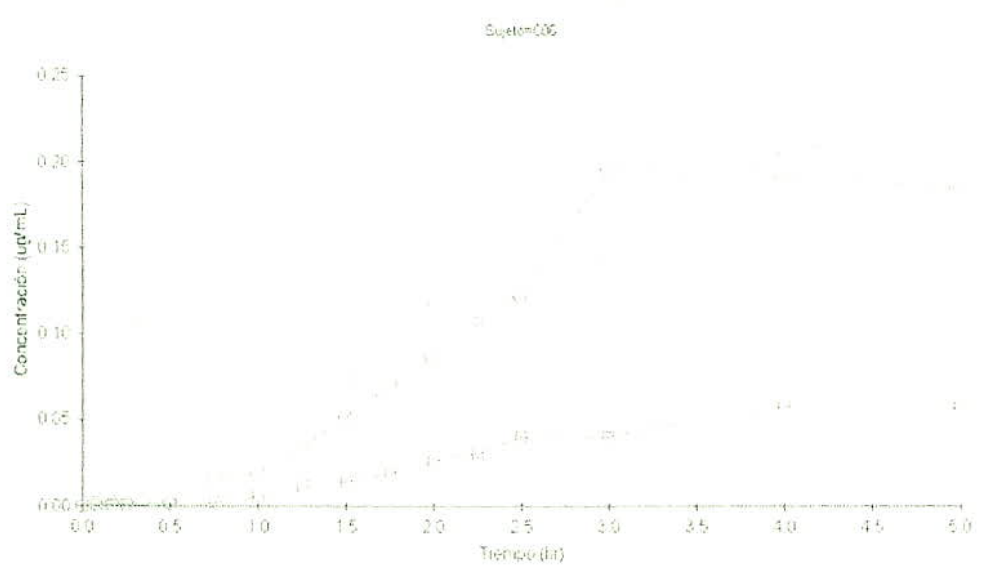
Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)



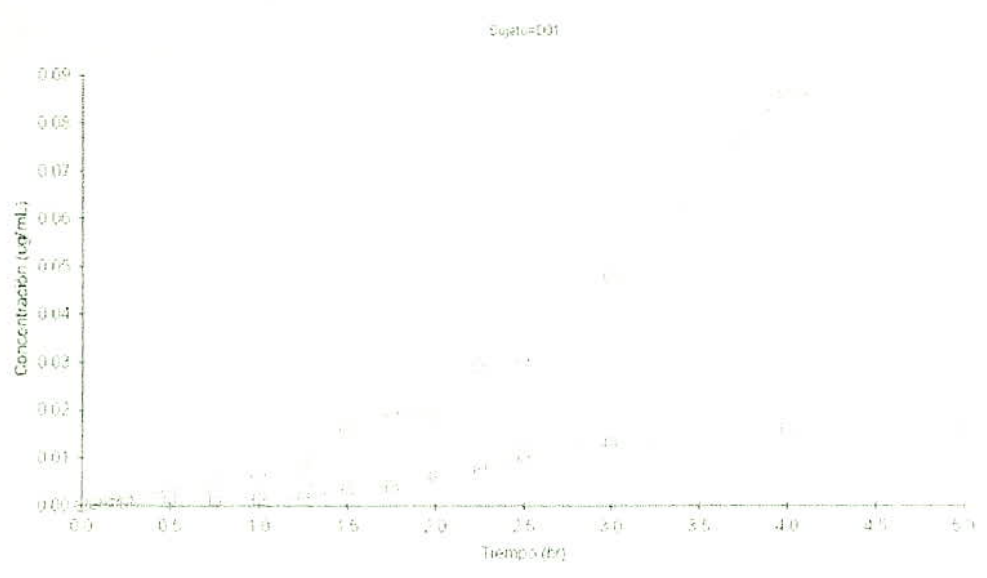


Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)



Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

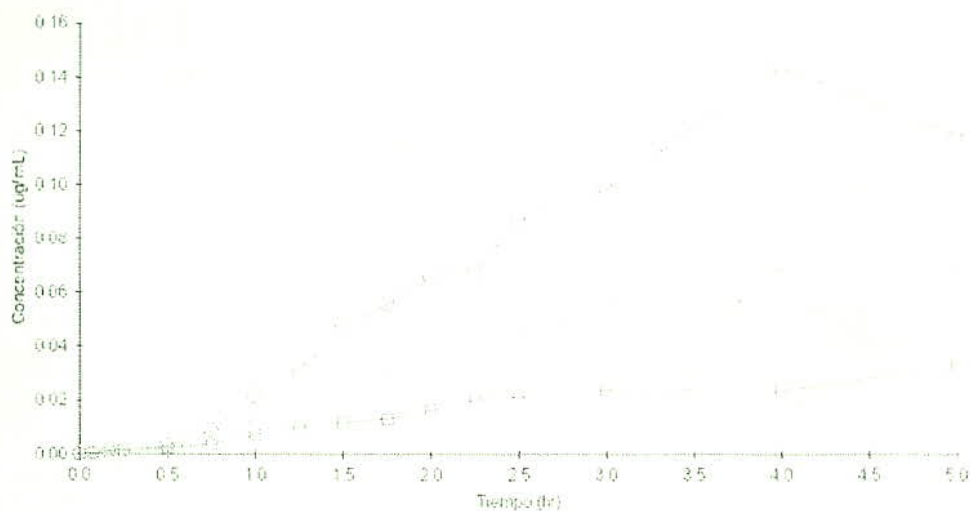




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

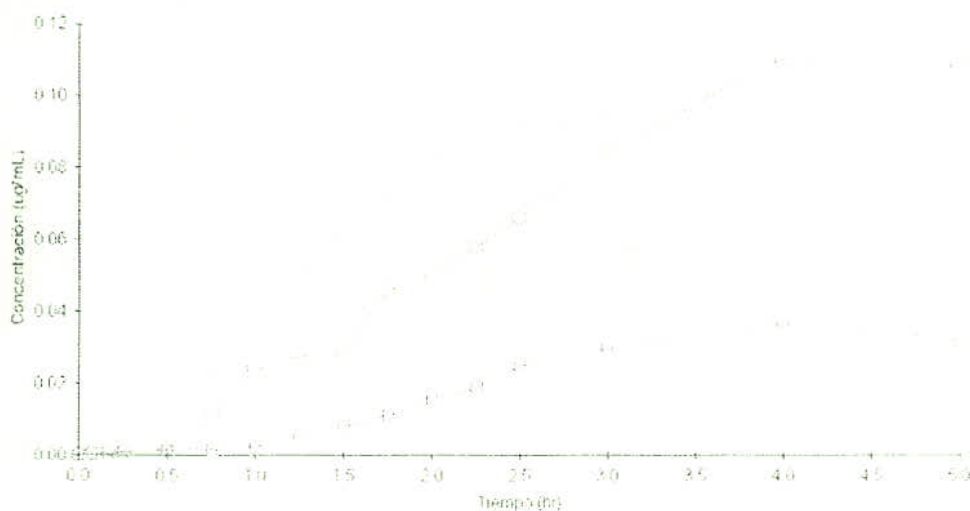
Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Sujeto=002



Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Sujeto=003

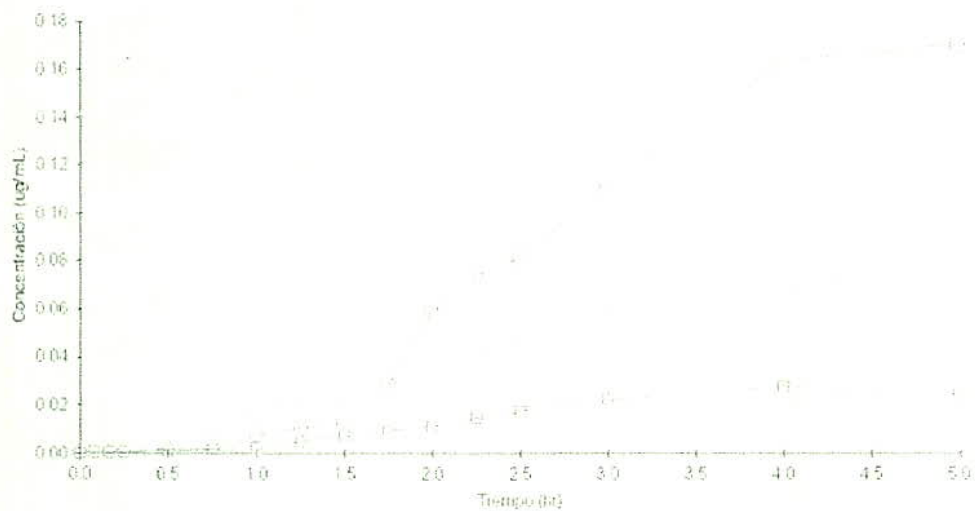




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

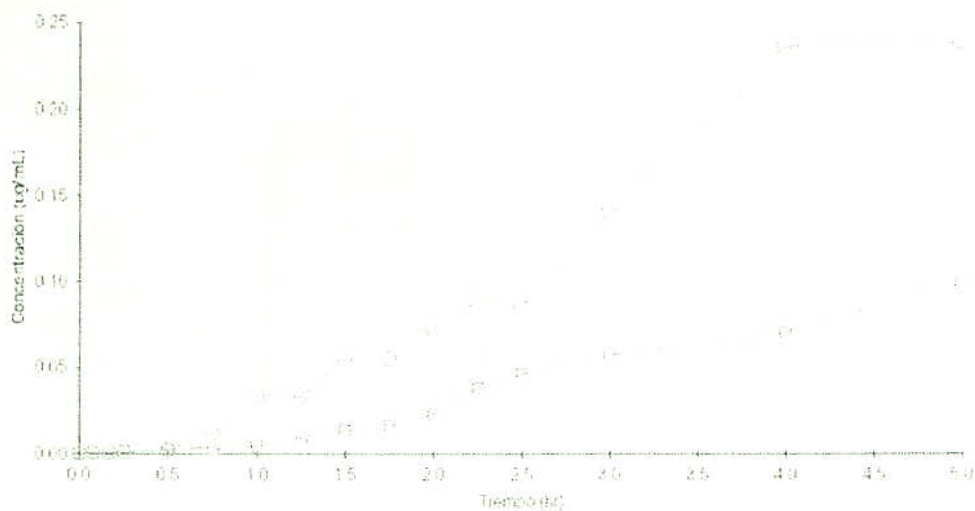
Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Scout=004



Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

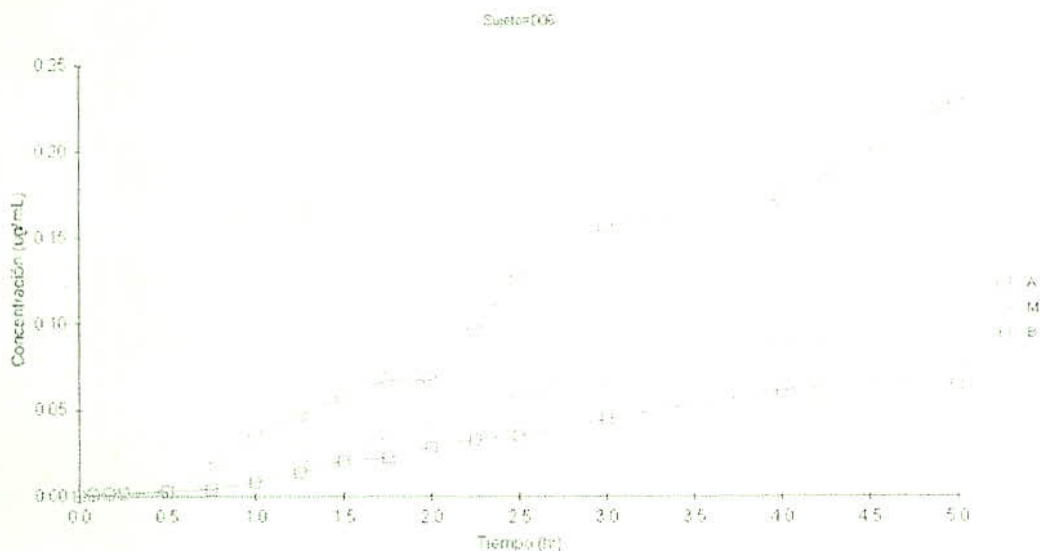
Scout=005





Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

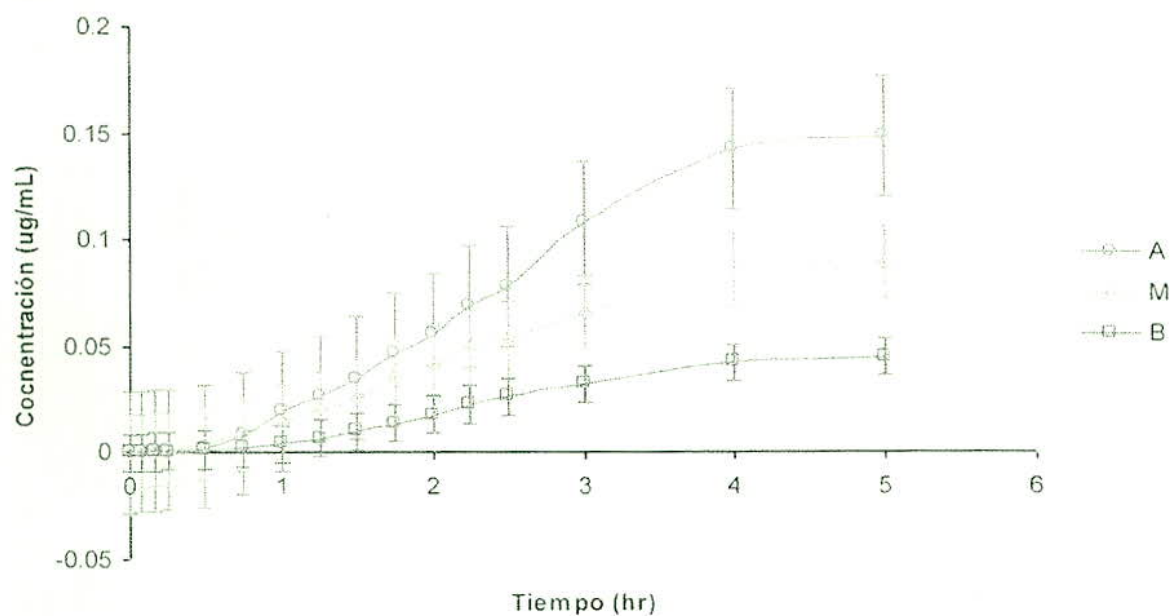
Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

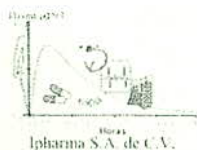




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

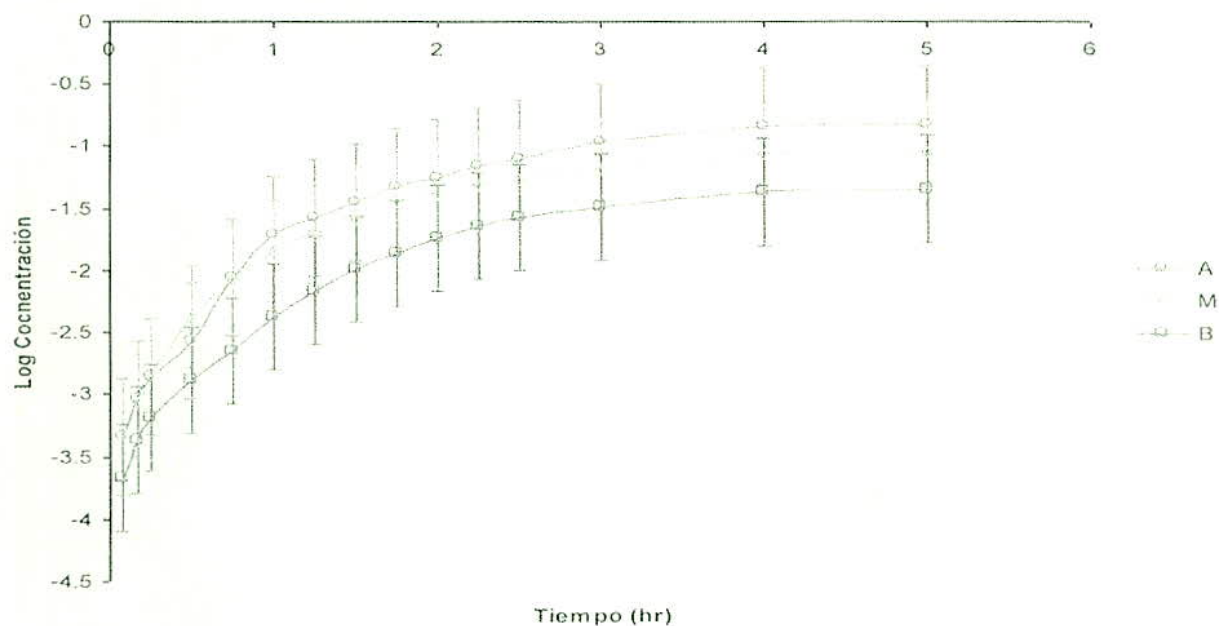
Pirfenidona Administración Cutánea
Promedios de Tiempo vs Concentración



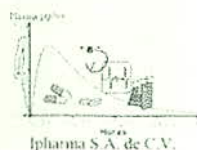


Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Pirfenidona Administración Cutánea
Promedios de Tiempo vs Log Concentración



*Concentraciones originales en $\mu\text{g/mL}$

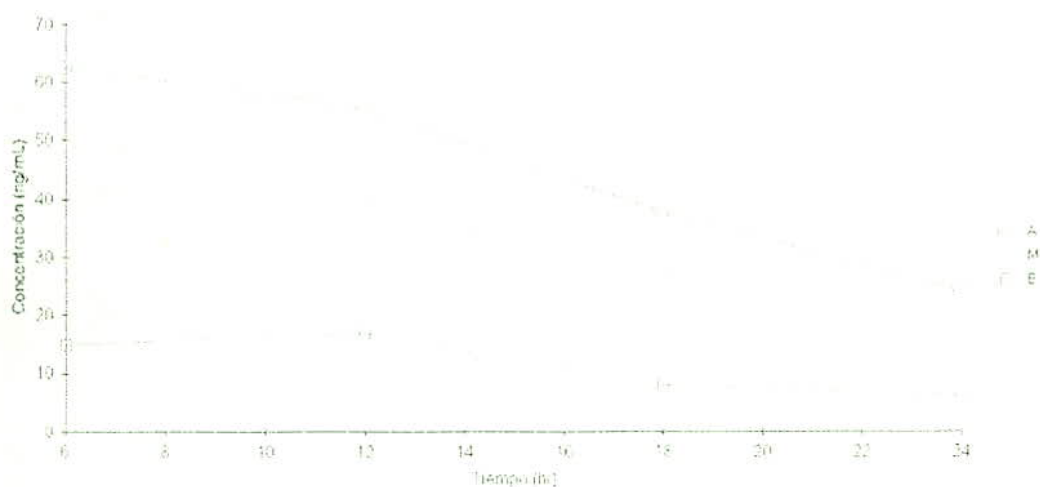


Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Análisis de muestras de Orina

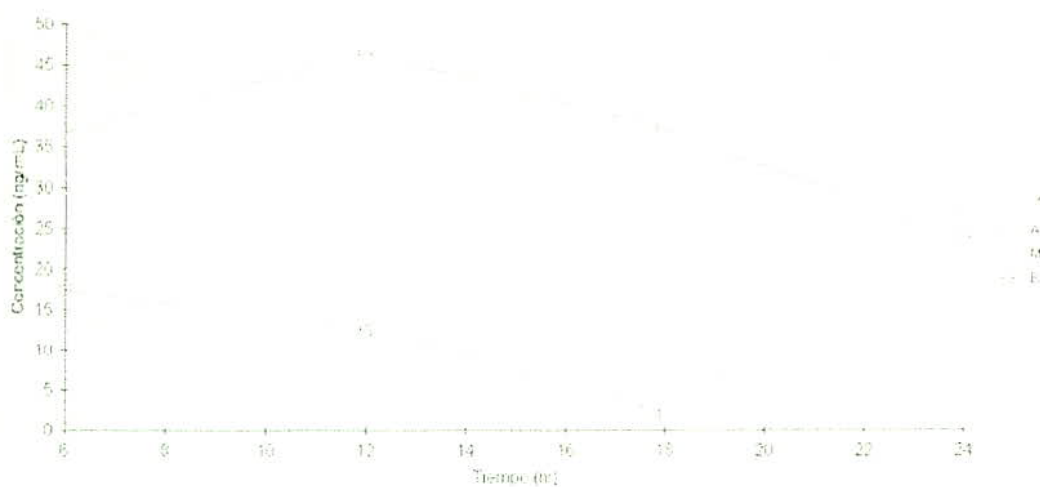
Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

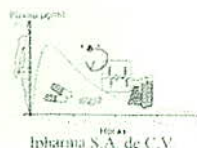
Sujeto=CD1, Vix_88, Administración=Cateter



Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

Sujeto=CD2, Vix_88, Administración=Cateter

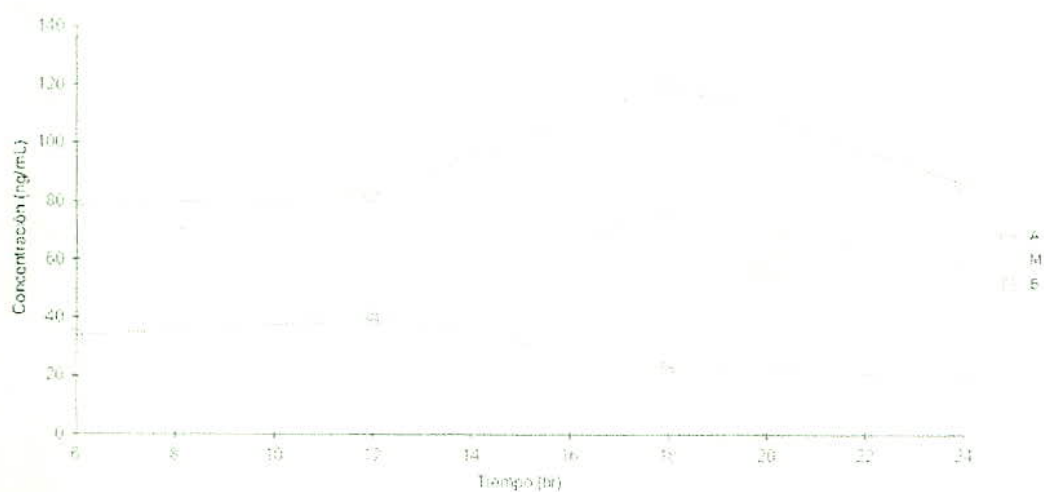




Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

Sujeto: (03), Vía de administración: Cutánea

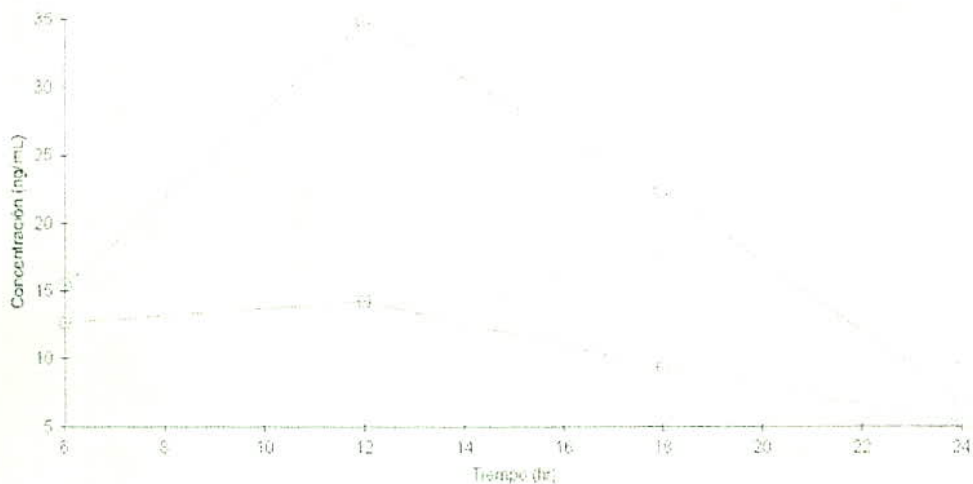




Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

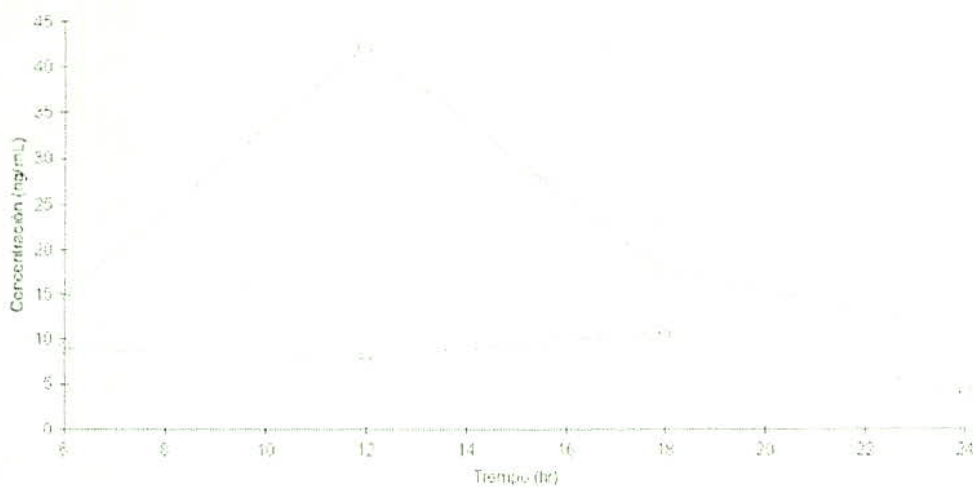
Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

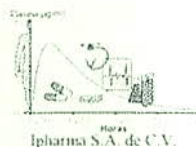
Sujeto=004, Vía de administración=Cutánea



Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

Sujeto=005, Vía de administración=Cutánea

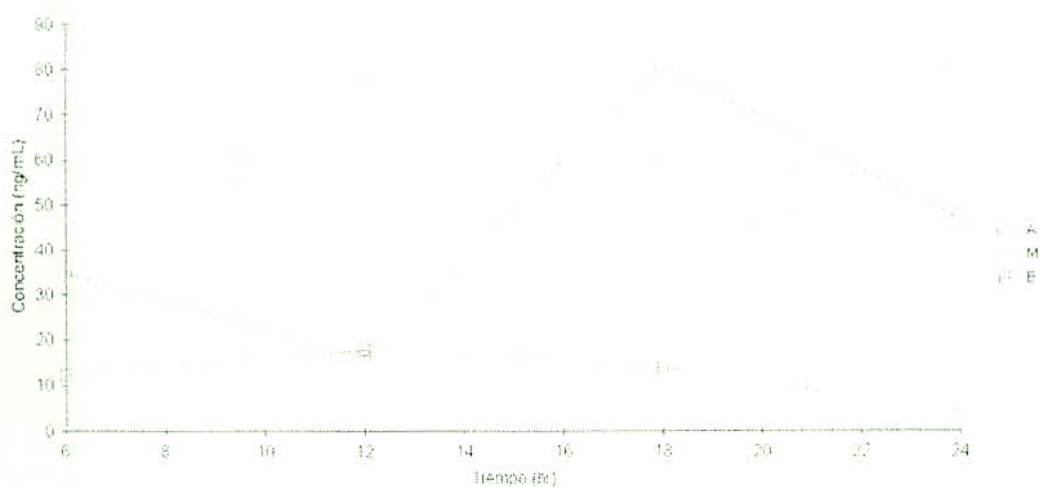




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

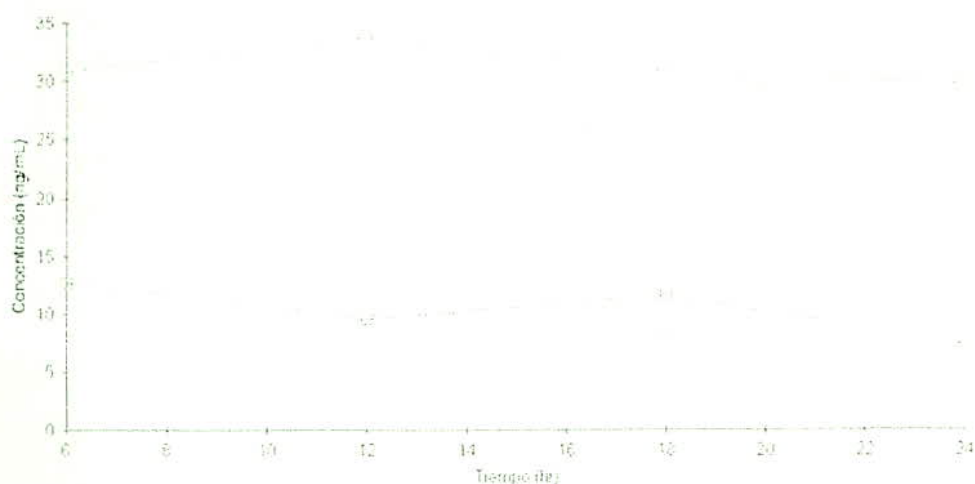
Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

Sujeto 001, Vía de administración: oral



Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

Sujeto 001, Vía de administración: Cutánea

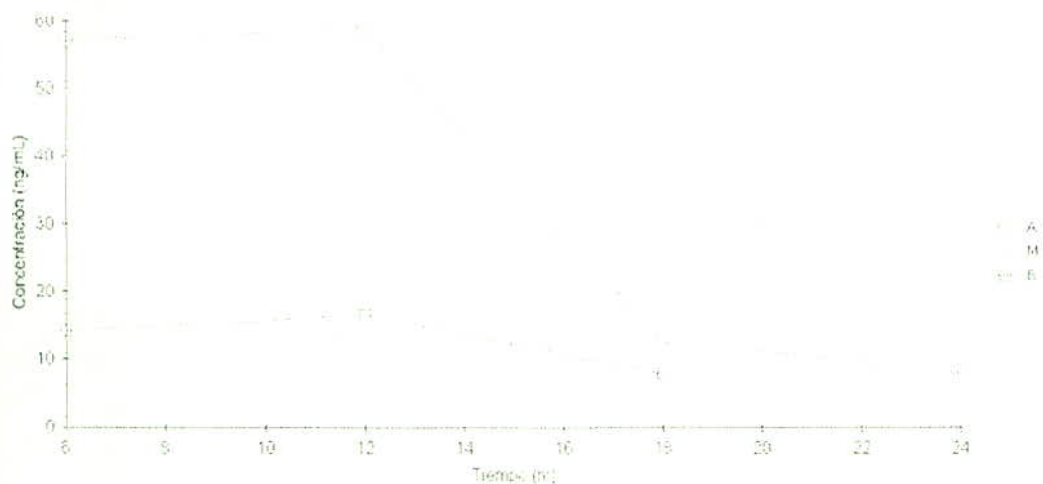




Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

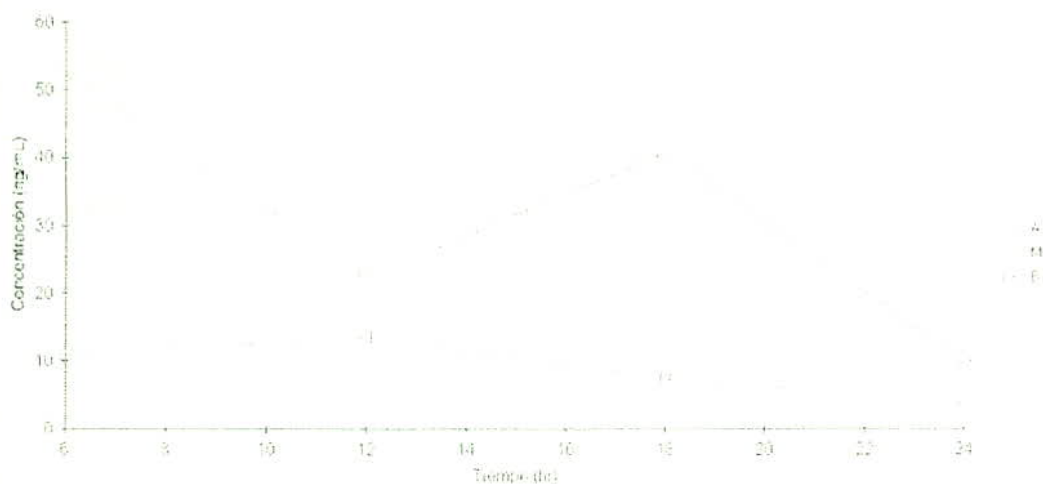
Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

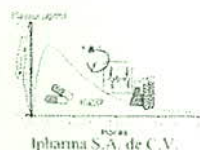
Subject=002, Vía de Administración=Oral



Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

Subject=002, Vía de Administración=Oral

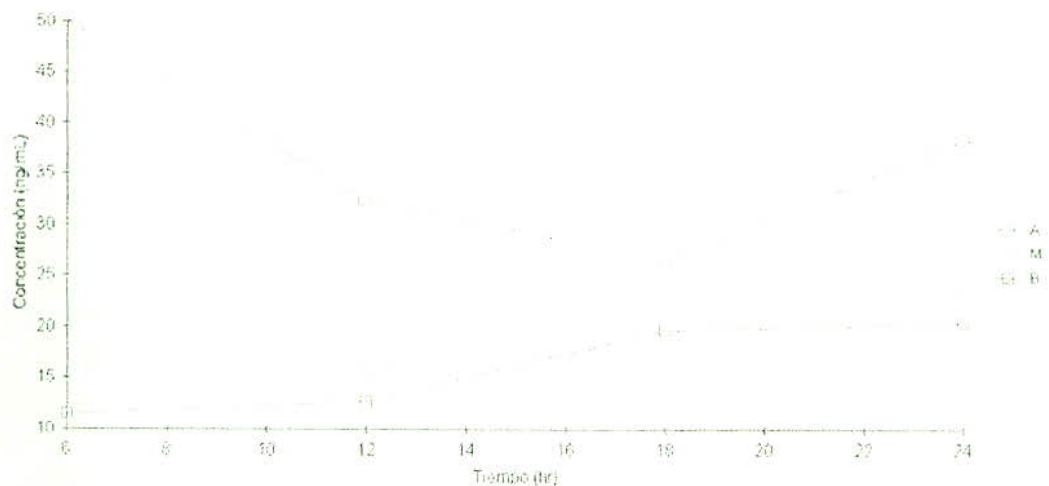




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

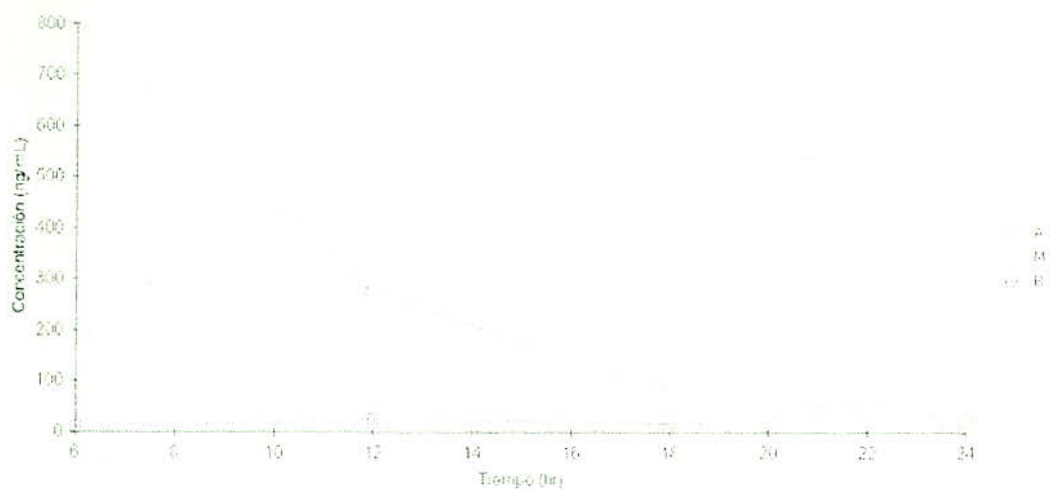
Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

Sujeto=004, Vía de administración=Cutánea



Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

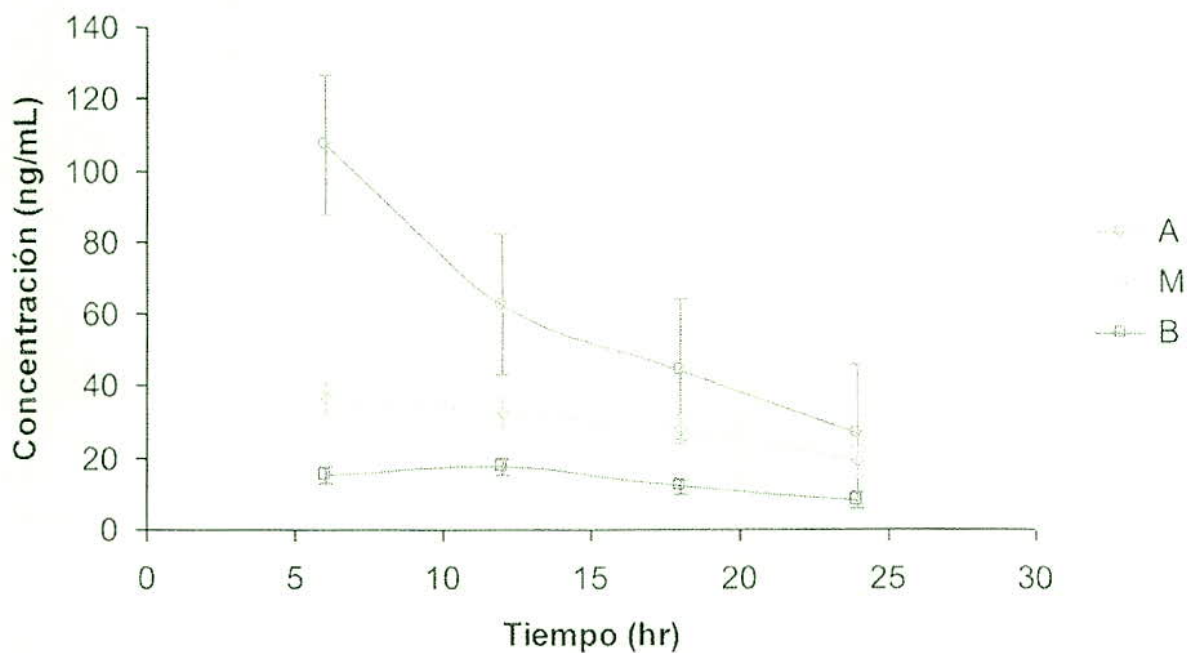
Sujeto=005, Vía de administración=Cutánea





Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

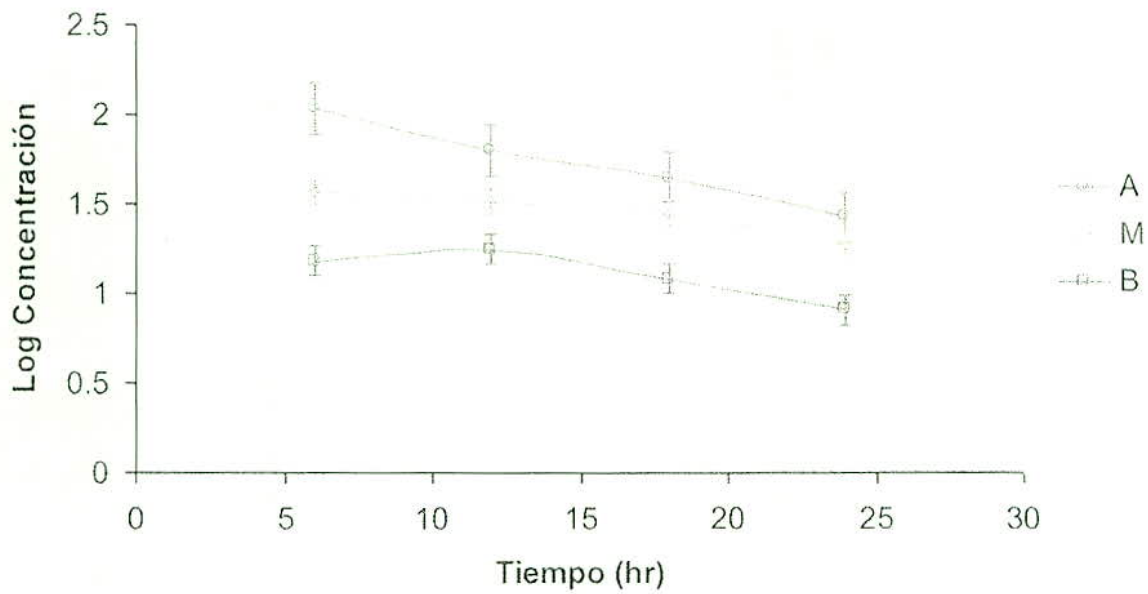
Pirfenidona Administración Cutánea Análisis de muestra de Orina Promedio de Tiempo vs Concentración





Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Pirfenidona Administración Cutánea
Análisis de muestra de Orina
Promedio de Tiempo vs Log Concentración



*Concentraciones originales en ng/mL

A Controlled Clinical Trial With Pirfenidone in the Treatment of Pathological Skin Scarring Caused by Burns in Pediatric Patients

Juan Armendariz-Borunda, PhD,*† Ivan Lyra-Gonzalez, MD,* David Medina-Preciado, MD,†
Ignacio Gonzalez-Garcia, MD,† Daniel Martinez-Fong, MD, PhD,‡ Rodolfo Ariel Miranda, MD,†
Rogelio Magaña-Castro, MSc,§ Pedro Peña-Santoyo, MD,§ Sergio Garcia-Rocha, MD,¶
Carlos Alfredo Bautista, MD,† Jesus Godoy, MD,† Jesus Flores-Montana, MD,¶
Jorge Floresvillar-Mosqueda, PhD,* Oscar Armendariz-Vazquez, MD,* Martha Silvia Lucano-Landeros, MD,*
Monica Vazquez-Del Mercado, MD,|| and Maria G. Sanchez-Parada, MD*

Background: Pathologic skin scarring reversion remains a big challenge for surgeons, as disfiguring scars have a dramatic influence on patient's quality of life.

Methods: A controlled clinical trial was conducted to evaluate 8% pirfenidone (PFD) gel administered topically 3 times a day during 6 months to 33 pediatric patients with hypertrophic scars caused by burns. A total of 30 patients with hypertrophic scars with identical Vancouver Scar Scale values were treated with pressure therapy and included as controls. Improvements were evaluated by Vancouver Scar Scale and a Visual Analog Scale. Safety parameters were determined by the presence of adverse events and monitoring laboratory and hematology parameters.

Results: Patients treated with PFD during 6 months presented a continuous monthly statistically significant scar regression in comparison with the initial Vancouver measurement ($P = <0.001$). PFD group showed a higher improvement of all scar features as compared with control group treated with pressure therapy ($P = <0.001$). In the PFD group, 9 of 33 patients (27%) had their scores decreased in Vancouver classification by more than 55%, 22 patients (67%) had a 30% to 45% decrease, whereas 2 patients (6%) had a 30% decrease or less. Control group treated with pressure therapy showed a slight improvement in 16% of cases on an average. Patients did not show serious adverse effects or laboratory alterations throughout the study.

Conclusions: Topical administration of 8% PFD gel 3 times a day is more effective and safe in the treatment of hypertrophic scars caused by burns in children, as compared with standard pressure therapy.

Key Words: pirfenidone, burn scars, pathological skin scarring, Vancouver Scar Scale, scar regression, burns, scar, pediatric burns

(*Ann Plast Surg* 2012;68: 22-28)

Pathologic skin scarring following surgical procedures, trauma, and specially burns is a great concern for patients and a challenging problem for clinicians, despite increased knowledge of

wound healing.^{1,2} Peacock defined hypertrophic scarring as a scar raised above the skin level that stays within the confines of the original lesion.³

Almost 15 million patients undergo pathologic scarring every year in the developed world.³ Overall, 11 million hypertrophic scars and 4 million burn scars have been estimated, 70% of which occur in children.⁴ This problem represents a major aesthetic, psychological, and physical problem around the world.

Various factors including location of injury and ethnic background may predispose a patient to development of keloid or hypertrophic scars; these can also appear with the stimulus of surgery, piercing, burns, lacerations, abrasions, tattoo placement, vaccinations, insect bites, and any inflammatory process such as acne, chickenpox, or folliculitis.¹

Hypertrophic scars originate as a result of failure of normal wound healing.⁵ Clinically, we now understand that hypertrophic scars remain confined to the borders of the injury and usually retain the shape,⁶ which may have phases of reactivation and enlargement.²

The regular repair process of any given lesion consists of the following 3 phases: inflammation, proliferation, and remodeling, where a number of cytokines (transforming growth factor [TGF]- β , tumor necrosis factor [TNF]- α , epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, vascular endothelial growth factor [VEGF], insulin-like growth factor [IGF-1], etc) maintain the balance between degradation and biosynthesis of extracellular matrix (ECM) to obtain optimal tissue reparation or normal wound healing.⁷⁻⁸ Routine degradation of ECM takes place by the action of matrix metalloproteinases, although the excessive synthesis of collagen, fibronectin, and proteoglycans along with a deficient ECM degradation and remodeling could render an abnormal skin lesion, which invariably results in the formation of either hypertrophic scars or keloids.⁷ To date, there is no satisfactory treatment for these skin disorders.

Pirfenidone (PFD) is a wide-spectrum antifibrotic drug that modulates diverse cytokines action, involving TGF- β , TNF- α , epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, VEGF, IGF-1, fibroblast growth factor, interferon- γ , interleukin (IL)-1, IL-6, and IL-8,⁹⁻¹¹ and it has shown promising effects in *in vitro* and *in vivo* settings. Also, PFD has proven effective in the prevention and regression of pulmonary fibrosis, peritoneal sclerosis, hepatic cirrhosis, uterine fibromyoma, left ventricular fibrosis, renal interstitial fibrosis, and breast capsular contracture in experimental models.¹⁰⁻¹⁹

Additional data in children with neurofibromatosis type 1 have shown that PFD is well tolerated in higher doses than those used in this clinical trial, with no evidence of dependency. Furthermore, no toxicity effects were noted and only minor adverse events that do not represent major health risks were present.⁹

On the basis of the evidence shown above, we conducted this controlled clinical trial to evaluate the efficacy of pressure therapy,

Received January 20, 2011, and accepted for publication, after revision, March 20, 2011.

From the *Department of Molecular Biology and Genomics, Institute for Molecular Biology in Medicine and Gene Therapy, CUCS, University of Guadalajara, Guadalajara, Mexico; †OPD, Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Mexico; ‡Department of Physiology, Biophysics and Neurosciences, CINVESTAV, Mexico D.F., Mexico; §Cell Therapy and Technology, S.A. de C.V., Mexico D.F., Mexico; ¶Faculty of Medicine, Autonomous University of Chihuahua, Chihuahua, Mexico; ||Institute for Rheumatology and Muscle-Skeletal Research, CUCS, University of Guadalajara, Guadalajara, Mexico.

Conflicts of interest and sources of funding: none declared.

Reprints: Juan Armendariz-Borunda, PhD, Department of Molecular Biology and Genomics, CUCS, University of Guadalajara, Sierra Mojada 950, Guadalajara, Jalisco 44281, Mexico. E-mail: armdbor@gmail.com.

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins.

ISSN: 0148-7043/12/6801-0022

DOI: 10.1097/SAP.0b013e31821b6d08

which represents the most common therapy worldwide for scar treatment, compared with PFD gel, which represents a new therapy in the treatment of pathologic skin scarring caused by burns. Our results clearly showed that patients who received pressure therapy to treat their scars were less prone to obtain significant improvements in all scar features at the end of 6 months of this controlled clinical trial. Patients treated with 8% PFD gel underwent significant clinical improvements, measured using Vancouver Scar Scale (VSS) and Visual Analog Scale (VAS).

METHODS

Study Design

This open, controlled, prospective, and pilot clinical trial was designed to be carried out in 6 months duration to evaluate safety and efficacy of PFD (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone) gel at 8% concentration in the treatment of hypertrophic scars caused by burns from different etiologies. The medication was administered 3 times a day in the form of 8% gel manufactured according to good manufacturing practices (GMPs) and good laboratory practices (GLPs), and sanitary regulations enforced by the Federal Commission for Protection against Sanitary Risks.

Regulatory authorities and Ethics Committees from Hospital Civil de Guadalajara and the Federal Commission for Protection against Sanitary Risks approved the conduction of this protocol (along with patient information sheets and consent forms) with numbers 712/06 and 07330060100030, respectively. Also, this study was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki and with local laws and regulation applicable to the use of new therapeutic agents in Mexico.

All patients included were recruited at "Unidad de Quemados" (Burn Unit) from Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. This Unit is a concentration center for this kind of disorders, which provides specialized medical care to pediatric patients from neighboring states to Jalisco, where the city of Guadalajara is located.

All procedures were informed to the parents of enrolled patients. Thus, the corresponding consent forms were signed before initiation of the protocol.

Patients enrolled in this clinical trial had scar evolution time ranging from 3 to 36 months and clinical characteristics of hypertrophic scars in PFD and pressure therapy were closely comparable. Psychological care was provided to parents and patients during the entire study.

Infection or systemic alterations (shock, renal or hepatic failure, etc) in postburn period were considered a reason for exclusion.

Study Group

A total of 33 pediatric patients with burn scar were enrolled for treatment with 8% PFD gel 3 times a day for 6 months, to evaluate the drug effect on the scar tissue.

Patients were clinically monitored on a monthly basis, with a complete blood test to evaluate presence of systemic alterations like infections, liver or kidney alterations, or something that could represent a nonexpected variable. After 6 months of treatment, the efficacy of PFD was determined clinically by using the VSS.

Pediatric patients included in this group were 18 males (55%) and 15 females (45%), with age ranged from 3 to 16 years (mean age, 7.03; standard deviation, ± 3.56) who presented severe pathologic scars (VSS, 9–13 points) caused by burns, not previously treated with any kind of corrective treatment or drug. All patients enrolled had a scar evolution of more than 3 months. All patients had normal laboratory values for hepatic, renal, and serum levels at the beginning of the protocol and were followed up during the time of study.

Exclusion criteria applied to subjects who voluntarily withdrew to participate in this study. Also, patients were excluded because of the following reasons: important clinical abnormalities like sepsis, renal failure, or hepatic failure; violation of protocol; or investigators' decision due to medical or nonmedical reasons.

Control Group

In all, 30 patients were enrolled in the control group because they or their tutors chose not to take PFD. Instead, they decided to take the standard conservative treatment based on pressure therapy. This group was formed by 10 female (33.3%) and 20 male patients (66.33%), with age ranged between 4 and 13 years (mean age, 7.8; standard deviation, ± 2.71). As the study group, these patients presented severe burn scars (VSS, 9–13 points), with a time of evolution of more than 3 months, and had normal values for hepatic, renal, and serum levels at the beginning of the protocol.

Therapeutic garment utilization was performed with a pressure therapy for at least 23 hours a day with a mean pressure of 30 mm Hg during 6 months, following international standard measures. In addition, a massage was applied using body lubricant cream t.i.d.

Patients were clinically evaluated on a monthly basis and were compared with PFD group at the end of 6 months.

Drug Administration

In the study group, 8% PFD gel was topically administered in the scar area as a thin layer before cleaning with neutral soap, t.i.d. (every 8 hours) for 6 months, making sure that the gel was absorbed by the skin, and waiting for around 20 minutes before clothing. Patient's compliance was closely monitored with drug registration sheets. Recommendations to avoid prolonged sun exposure were given to patients and their parents. Drug-related adverse events were monitored throughout the study.

Previous studies conducted by our research team on the pharmacokinetics and bioavailability of PFD gel in healthy subjects enabled us to propose the dose and frequency of topical application on hypertrophic scars.¹¹

Clinical Assessment of the Scar

Clinical history and dermatological clinical assessment were elaborated by determining clinical characteristics of the scar based on VSS and VAS.

Vancouver Scar Scale

The VSS, first described by Sullivan in 1990 (Table 1), is perhaps the most recognized burn scar assessment method, which assesses the following 4 variables: vascularity, height/thickness, pliability, and pigmentation. Patient's perception of his/her respective scars is not factored into the overall score. The VSS remains widely applicable to evaluate therapy and as a measure of outcome in burn studies.^{20–22}

Visual Analog Scale

The multidimensional VAS is a photograph-based scale derived from evaluating standardized digital photographs in 4 dimensions (pigmentation, vascularity, acceptability, and observer comfort) as well as contour. It sums the individual scores to get a single overall score ranging from "excellent" to "poor."^{23–25}

Also, components and dimensions of the scar were assessed on monthly basis by a blinded internal panel composed by clinicians, plastic surgeons, and dermatologists to obtain standardized clinical assessment and calibrated digital images of the scars.

Statistical Analysis

Statistical analysis by repeated measures Analysis of Variance was used to prove the significant difference between basal VSS

TABLE 1. Vancouver Scar Scale for Burn Injuries²⁰

Characteristic	Points	Measure
Pliability	0	Normal
	1	Supple
	2	Yielding
	3	Firm
Height	4	Adherent
	0	Normal
	1	1–2 mm
	2	3–4 mm
	3	5–6 mm
Vascularity	4	6+ mm
	0	Normal
	1	Pink
	2	Red
Pigmentation	3	Purple
	0	Normal
	1	Slightly
	2	Moderately
	3	Severely

and the next monthly measurements, whereas *t* test for paired samples and Mann-Whitney *U* test were used to compare Vancouver score

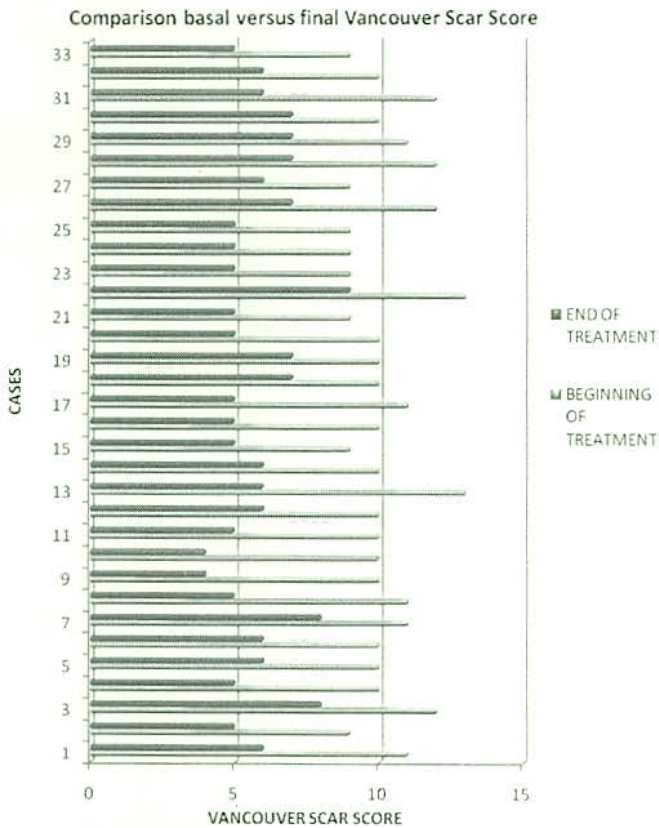


FIGURE 1. Patients were treated with PFD 8% gel and evaluated with the VSS before treatment and at the end of 6 months of treatment. A scar improvement in all cases, regardless of scar evolution time, is evident.

TABLE 2. Characteristics and Results of the Patients Enrolled

	PFD Group (n = 33)	Pressure Therapy Group (n = 30)
Epidemiology		
Patient's sex		
Men	18 (55%)	10 (33.3%)
Women	15 (45%)	20 (66.6%)
Age of the insult		
2–16 yr	Mean age = 7.03 SD = 3.56	Mean age = 7.8 SD = 2.71
Causal agent of the insult		
Fire	20 (61%)	16 (54%)
Scald	10 (30%)	10 (33%)
Electricity	1 (3%)	0 (0%)
Contact with hot item	1 (3%)	4 (13%)
Gunpowder explosion	1 (3%)	0 (0%)
Improvement of the Scar at the End of Treatment		
	PFD Group, n (%)	Pressure Therapy Group, n (%)
Reduction (%) [*]	<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> < 0.001
>55	9 (27)	0 (0)
30–45	22 (67)	0 (0)
<30	2 (6)	30 (100)
Serum Safety Levels		
	Basal/Final	Average
Hemoglobin (g/dL)	13.1/13.3	13.1
Platelets (per mm ³)	288/515,310/121	306/788
AST (U/L)	25/26	25
ALT (U/L)	20/20	20

^{*}This reduction was composed by the diminution of all features evaluated by Vancouver Scar Scale (VSS).

PFD indicates pirfenidone; SD, standard deviation; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

between both groups (PFD and pressure therapy). The confidence interval used in this study was 99%. Statistical Package for Social Sciences 15.0 statistical program was used to analyze the data.

RESULTS

PFD Efficacy

Patients included in the study (*n* = 33) were treated with 8% PFD gel t.i.d., presented a minimum score of 9 and a maximum of 13 according to VSS, and presented a time of evolution from 3 to 36 months (average, 11 months) (Fig. 1, Table 2).

It is evident that scar improvement was observable and conspicuous on an individual basis. Also, data in this article are presented as average of multiple measurements even in complicated cases like burns in flexor surface of joints (shoulder, elbow, neck, wrist, knee, etc), which represents a more reliable demonstration of PFD efficacy (Fig. 2).

This study included 33 pediatric patients, 18 males and 15 females aged between 3 and 16 years who received the medication as described in the Methods section. As part of this controlled clinical trial, we evaluated 30 patients who received only pressure therapy.

Since the first month, patients in the PFD group presented statistically significant scar regression in comparison with the initial Vancouver measurement (*P* = <0.001). This scar regression was continuous and progressive month after month, until reaching the sixth month of treatment.

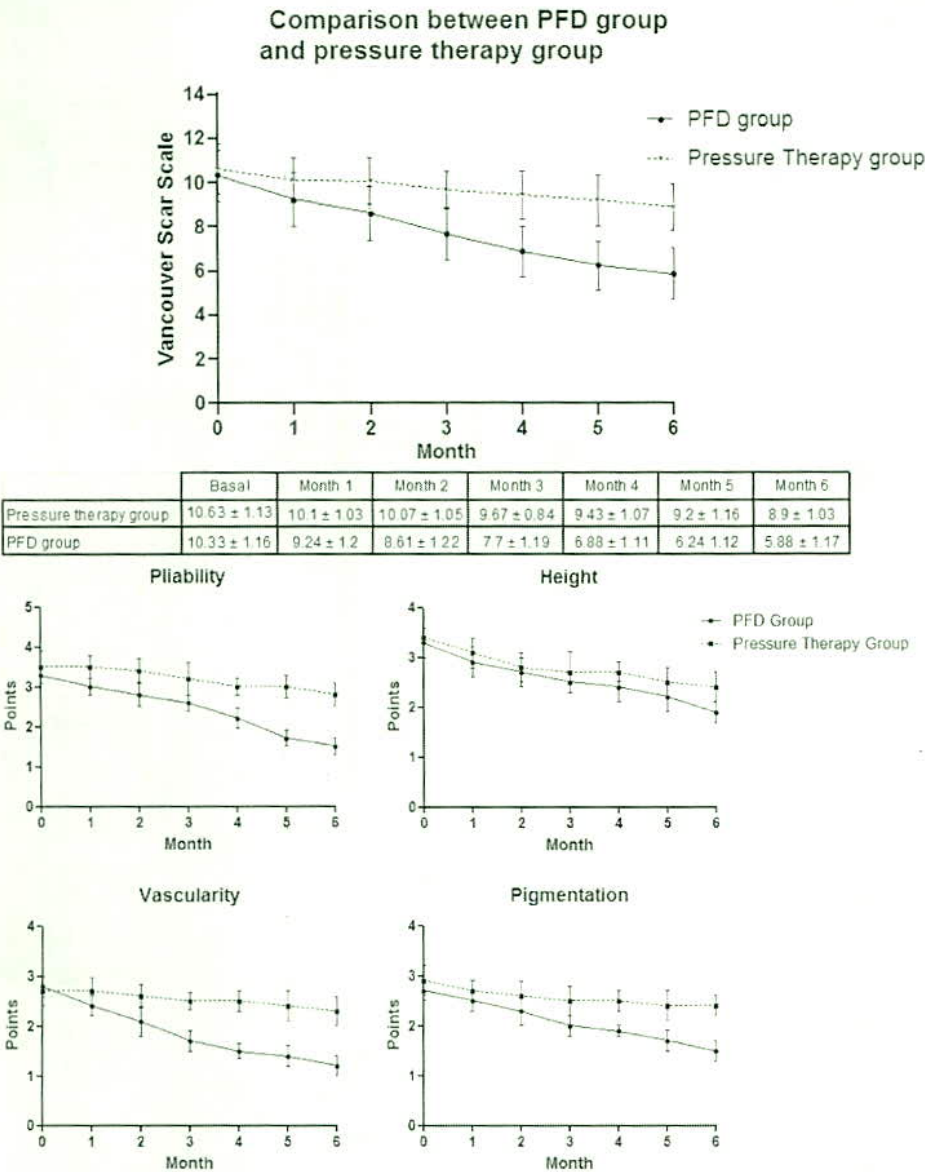


FIGURE 2. Graphical representation comparing total and point-by-point VSS score between both the groups. We observed an improvement of 34% in PFD group than pressure therapy group at the end of the study. Comparative month versus VSS values showed statistical significance ($P < 0.001$).

The monthly comparison of scar regression between both groups showed statistical significance between the treatments. Patients treated with 8% PFD gel t.i.d. experienced a higher improvement in VSS and VAS scores at every month's determination, as compared with patients treated with pressure only. These differences were more noticed at the end of 6 months of the study ($P = <0.001$) (Fig. 2, Table 2). Representative photographs of 2 patients treated with 8% PFD gel are shown in Figure 3.

As indicated in the Methods section, patients were evaluated at the beginning, during, and at the end of the treatment, following the VSS and VAS. Parameters evaluated with VAS and VSS demonstrated a scar improvement, where 9 of 33 patients (27%) had decreased their Vancouver score by more than 55%. 22 patients (67%) decreased it from 30% to 45%, whereas 2 patients (6%) had 30% decrease or less (Table 2). Patients in pressure therapy experienced only a 16% average decrease in VSS clinical features.

PFD Adverse Effects

Patients who joined this study were followed up searching for systemic and blood abnormalities as indicated in the Methods

section. Only minor adverse events like rash and local erythema in 4 of 33 patients (12%) were transiently present. These resolved on their own 1 hour after topical application of PFD.

PFD application did not induce any abnormal variation in laboratory parameters as indicated in Table 2 (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, hemoglobin, and platelets).

Control Group

Thirty patients aged between 4 and 13 years were included in the control group and received a conventional treatment by pressure therapy. As indicated for patients enrolled in the PFD group, patients included in the pressure therapy were chosen to have an initial basal VSS ranging from 9 to 12 points (closely comparable with PFD group).

All these patients were included once the acute phase post burn injury had passed (3–6 months of scar evolution).

At the end of the study, patients treated conventionally showed a slight but significant improvement of 16% on an average ($P = 0.001$).

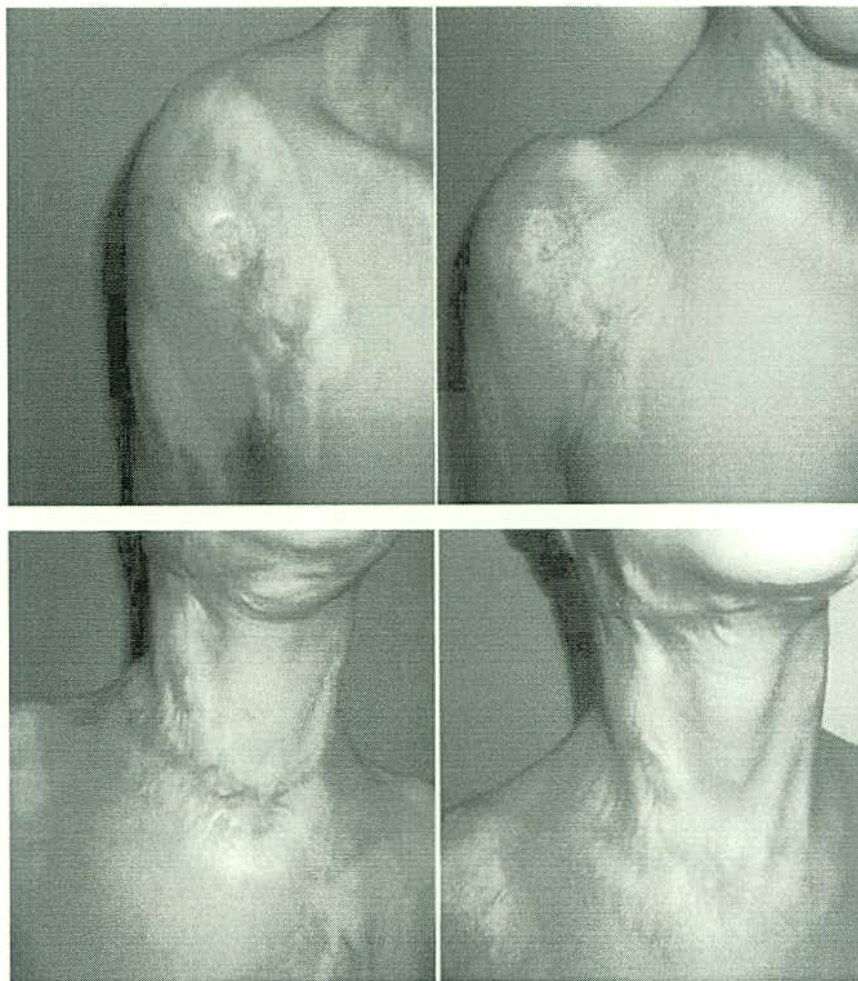


FIGURE 3. Representative digital image showing improvement in the parameters of VSS in 2 patients treated with PFD. Upper left panel shows a male patient with a 7 months evolution shoulder scar; upper right panel shows the same patient at the end of the study. Inferior left panel shows a 6 months evolution neck burn contracture; inferior right panel shows the same patient at the end of the study with PFD treatment as indicated in the Method section. A great improvement in the physical appearance and movement of the recovered neck was evident.

Representative photographs of 2 patients treated with conventional treatment by pressure therapy are shown in Figure 4.

DISCUSSION

The understanding of how postburn lesions activate an inflammatory cascade associated with liberation of mediators related with progression of the lesion, amplification of inflammatory response, and recruitment of immune/inflammatory cells, like $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TGF-}\beta$, IL-6, and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) has advanced increasingly.²⁶

Our previous studies have found that PFD possesses a potent anti- $\text{TNF-}\alpha$ and anti- $\text{TGF-}\beta$ action. This correlates with its potent anti-inflammatory action and the decrease in height and width of the scars shown in this study.¹²

Also, PFD has been shown to substantially decrease the expression of various collagens and other profibrogenic genes,^{12,18} leading to stopping, controlling, and regression of collagen alterations in pathologic burn scars, and increment in collagen type I, decrease in the collagen type III, and reduction of the extracellular space and an increase in density.²⁷

Pressure therapy is the treatment most commonly used by occupational therapist and physiotherapist since the mid 19th century and its properties to improve scars, no matter the time of evolution, have been proved across the time by clinical experience, but only few studies have been performed to evaluate its real efficacy. Thus, the use of pressure in the treatment of pathologic skin

scarring still remains controversial, and even at present, no ideal treatment for this common skin ailment exists.^{28,29}

Other treatments like surgery, silicon patches, radiation, brachytherapy, and intralesional steroids have been used to eliminate scars, unfortunately with poor results, variable adverse effects, and high recurrence rates.^{8,18,30-32} Intralesional and topical therapies that act on a cellular level like mitomycin C, tamoxifen citrate, methotrexate, imiquimod and resiquimod, retinoids, calcineurin inhibitors, phenylalanylamine calcium channel blockers, botulinum toxin A, VEGF, basic fibroblast growth factor, hepatocyte growth factor, mannose 6 phosphate, interleukin-10, $\text{TGF-}\beta$ 3, antihistamines, and prostaglandin E2 had shown some promising results inducing the scar resolution.³³⁻³⁵ However, most of those strategies are applied as preventive therapy, which makes difficult their use in the actual reversal of scars.

In this controlled clinical trial, we evaluated and compared the efficacy and safety of PFD in treatment of fibroproliferative problems like pathologic skin scarring presented in pediatric patients as a consequence of extensive burns, with a control group composed of patients treated with conventional pressure therapy. All patients enrolled in both the groups were considered in remodeling phase of wound healing with an evolution time ranging from 3 to 36 months and were considered if they were having mature scars. The total body surface area burned in the patients included was from 1% to 30%. The results we obtained proved efficacy of PFD in the treatment of pathologic skin scarring rendering a reduction of almost 60% in some patients in PFD group, whereas pressure therapy group presented a reduction of less than 16%

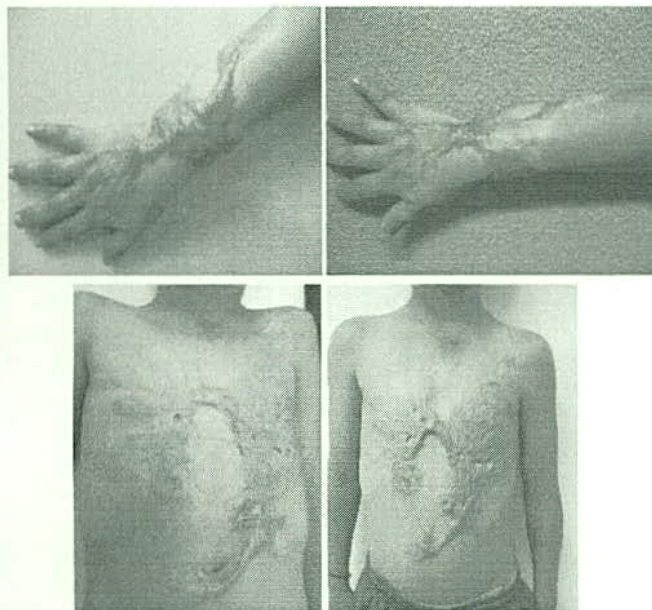


FIGURE 4. Representative photographs of 2 cases treated with conventional therapy (pressure therapy). Upper left panel shows a male patient with a 6 months evolution arm scar; upper right panel shows the same patient at the end of the study. Inferior left panel shows a 10 months evolution chest burn scar; inferior right panel shows the same patient at the end of the treatment with pressure therapy.

on an average, reflecting an advantage in the use of 8% PFD gel over the most common worldwide conservative therapy. The presence of scars in flexor joints presented the same range of improvement as the scars in other body surfaces.

Comparison between both therapies showed a significant scar improvement using pressure therapy or PFD, but the grade of improvement was higher in PFD than in the pressure therapy group. This fact represents an important evidence of PFD efficacy in the treatment of pathologic skin scarring.

All routine blood samples obtained from patients were tested and no evidence of alteration was reported. There was no change in the daily life for the PFD group, but avoidance of prolonged sun exposure was prescribed. Only minor side effects like pruritus, rash, and local erythema were reported by patients and their parents. They disappeared in the first month.

At the end of the study, we concluded that PFD is an effective and safe drug for treatment of fibroproliferative ailments including pathologic skin scars like the hypertrophic one. PFD may be used regardless of time of scar evolution or site of injury. Further studies are currently in progress to determine the action of PFD in acute burn healing phases.

REFERENCES

- Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids. Etiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:235–243.
- Peacock Jr EE, Madden JW, Trier WC. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *South Med J*. 1970;63:755–760.
- Ardehali B, Nouraei SA, Van Dam H, et al. Objective assessment of keloid scars with three-dimensional imaging: quantifying response to intralesional steroid therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:556–561.
- Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ*. 2003;326:88–92.
- Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:286–300.
- Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars. A meta-analysis and review of the Literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8:362–268.
- Metcalfe AD, Ferguson MW. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *J R Soc Interface*. 2007;4:413–437.
- Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg*. 2008;206:731–741.
- Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E, et al. Phase I trial of pirlfenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Neurol*. 2007;36:293–300.
- Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirlfenidone. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1061–1069.
- Macias-Barragan J, Sandoval-Rodriguez A, Navarro-Partida J, et al. The multifaceted role of pirlfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010;3:16.
- Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, et al. Pirlfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesth Plast Surg*. 2008;32:32–40.
- Hirano A, Kenchiro A, Ono K, et al. Pirlfenidone modulates airway responsiveness, inflammation, and remodeling after repeated challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:366–377.
- Shimizu T, Kuroda T, Hata S, et al. Pirlfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int*. 1998;54:99–109.
- Byung-Seok L, Margolin SB, Nowak RA. Pirlfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:219–223.
- Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirlfenidone on transforming growth factor- β gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291:367–373.
- Nathan SD. Therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based approach. *Clin Chest Med*. 2006;27:S27–S35.
- Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, et al. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirlfenidone. *Gut*. 2005;55:1663–1665.
- Nguyen DT, Ding C, Wilson E, et al. Pirlfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2010;7:1438–1445.
- Sullivan T, Smith J, Kermode J, et al. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11:256–260.
- Nedelec B, Shankowsky A, Tredgett EE. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume. *J Burn Care Rehabil*. 2000;21:205–212.
- Lye I, Edgar DW, Wood FM, et al. Tissue tonometry is a simple, objective measure for pliability of burn scar, is it reliable? *J Burn Care Res*. 2006;27:82–85.
- Duncan JA, Bond JS, Mason T, et al. Visual analogue scale scoring and ranking: a suitable and sensitive method for assessing scar quality? *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:909–918.
- Durani P, McGrouther DA, Ferguson MW. Current scales for assessing human scarring: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:713–720.
- Micomonaco DC, Fung K, Mount G, et al. Development of a new visual analogue scale for the assessment of area scars. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38:77–89.
- Daniel T, Thobe BM, Chaudhry HH, et al. Regulation of the postburn wound inflammatory response by $\gamma\delta$ T-cells. *Shock*. 2007;28:278–283.
- Rawlins JM, Lam WL, Karoo RO, et al. Quantifying collagen type in mature burn scars: a novel approach using histology and digital image analysis. *J Burn Care Res*. 2006;27:60–65.
- Harte D, Gordon J, Shaw M, et al. The use of pressure and silicone in hypertrophic scar management in burns patients: a pilot randomized controlled trial. *J Burn Care Res*. 2009;30:632–642.
- Groce A, Herndon DN, McCauley RL, et al. The effects of pressure versus no pressure garments in the control of hypertrophic scarring in children with small burns: a preliminary 6 months report. *J Burn Care Rehabil*. 2000;21:78.
- Reish RG, Eriksson E. Scar treatments, preclinical and clinical studies. *J Am Coll Surg*. 2008;206:719–730.
- Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:1024–1031.
- Guix B, Henriquez I, Andres A, et al. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: a seven-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:167–172.

33. Ferguson MW, Duncan J, Bond J, et al. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet*. 2009;373:1264–1274.
34. Stewart CE IV, Kim JY. Application of mitomycin-C for head and neck keloids. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:946–950.
35. Simman R, Alani H, Williams F. Effect of mitomycin C on keloid fibroblasts: an in vivo study. *Ann Plast Surg*. 2003;50:71–76.
36. Gragani A, Warde M, Furtado F, et al. Topical tamoxifen therapy in hypertrophic scars and keloids in burns. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:1–4.
37. Onwukwe MF. Treating keloids by surgery and methotrexate. *Arch Dermatol*. 1980;116:158.
38. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:S209–S211.
39. Cação FM, Tanaka V, Messina MC. Failure of imiquimod 5% cream to prevent recurrence of surgically excised trunk keloids. *Dermatol Surg*. 2009;35:629–633.
40. Panabiere-Castaings MH. Retinoic acid in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988;14:1275–1276.
41. Ong CT, Khoo YT, Mukhopadhyay A, et al. mTOR as a potential therapeutic target for treatment of keloids and excessive scars. *Exp Dermatol*. 2007;16:394–404.
42. D'Andrea F, Brongio S, Ferraro G, et al. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology*. 2002;204:60–62.
43. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:275e–277e.
44. Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33:409–412.
45. Zhang GY, Yi CG, Li X, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor expression in keloid fibroblasts by vector-mediated vascular endothelial growth factor shRNA: a therapeutic potential strategy for keloid. *Arch Dermatol Res*. 2008;300:177–184.
46. Ono I, Akasaka Y, Kikuchi R, et al. Basic fibroblast growth factor reduces scar formation in acute incisional wounds. *Wound Repair Regen*. 2007;15:617–623.
47. Ono I, Yamashita T, Hida T, et al. Local administration of hepatocyte growth factor gene enhances the regeneration of dermis in acute incisional wounds. *J Surg Res*. 2004;120:47–55.
48. A double blind, placebo controlled trial to investigate the efficacy and safety of two concentrations of Juvidex (mannose-6-phosphate) in accelerating the healing of split thickness skin graft donor sites using different dosing regimes. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00664352. Available at: <http://clinicaltrials.gov/NCT00664352>. Accessed February 18, 2010.
49. Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, et al. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1852–1860.
50. Robson MC. Proliferative scarring. *Surg Clin North Am*. 2003;83:557–569.
51. Topol BM, Lewis VL Jr, Benveniste K. The use of antihistamine to retard the growth of fibroblasts derived from human skin, scar, and keloid. *Plast Reconstr Surg*. 1981;68:227–232.
52. Sandulache VC, Parekh A, Li-Korotky H, et al. Prostaglandin E2 inhibition of keloid fibroblast migration, contraction, and transforming growth factor (TGF)-beta1-induced collagen synthesis. *Wound Repair Regen*. 2007;15:122–133.

A PILOT STUDY WITH KITOSCELL™ IN THE TREATMENT OF KELOIDS AND HYPERTROPHIC SCARS CAUSED BY BURNS IN PEDIATRIC PATIENTS

J Armendariz-Borunda^{1,2,4}, D Medina-Preciado², I Gonzalez-García², RA Miranda², I Lyra-Gonzalez¹, R Magaña-Castro⁴, P Peña-Santoyo⁴, S Garcia-Rocha², CA Bautista², J Godoy², J Flores-Montana³, M Vazquez-Del Mercado⁵, JF Muñoz-Valle⁵, J Floresvillar-Mosqueda¹.

Institutional affiliation

¹Institute for Molecular Biology in Medicine and Gene Therapy, CUCS, University of Guadalajara, Department of Molecular Biology and Genomics.

²O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara

³Faculty of Medicine, Autonomous University of Chihuahua

⁴Cell Therapy and Technology, S.A. de C. V. Mexico, D.F.

⁵Institute for Rheumatology and Muscle-Skeletal Research, CUCS, U de G

Short title: Efficay of Kitoscell™ in scarring reversal

Contact information

Corresponding Author: Dr. J. Armendariz-Borunda

Department of Molecular Biology and Genomics,
CUCS, University of Guadalajara. P.O. Box 2-123, Guadalajara, Jalisco 44281,
Mexico

E-mail: armdbo@gmail.com

Phone: (52)33-10585317. Fax: (52)33-10585318

Abstract

Aim An open, prospective pilot study was conducted to evaluate safety and efficacy of **Kitoscell™** in the form of an 8% gel topically administered, in the resolution of hypertrophic and keloid scars acquired as sequels of burns in pediatric patients.

Methods This was an open, pilot study with duration of 6 months, where 8% Kitoscell gel was administered via topical three times a day to 33 pediatric patients with hypertrophic scars and/or keloids caused by burns. Improvements were evaluated by the Vancouver scale and a Visual Analogue Scale. Safety parameters were determined by observing the presence of adverse events and monitoring laboratory and haematology parameters.

Results All patients treated with Kitoscell™ after 6 months presented a variable but statistically significant response to the treatment.

Nine out of 33 patients (27.27%) had their scores decreased in the Vancouver classification in more than 55%, 22 patients (66.66%) decreased from a 30 to 45%, while 2 patients (6.06%) had 30% or less.

Patients did not show serious adverse effects. By the end of the treatment they did not have laboratory alterations that compromised their health that would interfere with the treatment. Hepatic profile and haematology data were normal throughout the entire protocol.

Conclusions Topical administration of Kitoscell® gel at 8%, administered three times a day is effective and safe in the treatment of hypertrophic scars and/or keloids caused by burns in children.

Introduction

Hypertrophic scars and keloid disease are benign dermal tumors frequently associated with a familial predisposition occurring in specific races. It is believed that their presence is promoted by a specific genetic makeup. These disorders are dermis fibroproliferative ailments that occur after trauma, surgery, burns, inflammation (tattoos, injections, piercings, acne, etc.) and eventually its incidence is spontaneous. These are consequence of an excess in the synthesis and deposit of collagen in the dermis and the subcutaneous tissue (1, 2). The appearance of these defects in abnormal wound healing process is influenced by the race of the patient, being the Hispanics, Africans and orientals the most prone to have it. Also, it has been described a higher incidence in young patients, possibly due to a greater capacity to synthesize collagen or larger tension in the skin. However, presence of these raised scars could be found at any age (1, 3, 4).

Throughout the years, hypertrophic and keloid scars were considered similar. However, it is clear now that keloid scars are lesions of a tumorous aspect of red or purple color that progressively spread beyond the margin of the original wound, invade neighboring normal tissue, do not present a spontaneous regression and show a high tendency to recur after excision. Hypertrophic scars are fibrotic and erythematous scars; they remain within the boundaries of the original injury, they may present spontaneous regression and seldom recur after surgical excision (4).

The regular repair process of any given lesion consists of three phases; inflammation, proliferation and remodeling where a number of cytokines ($TGF\beta$, $TNF\alpha$, EGF, PDGF, VEGF, IGF-1, etc.) maintain the balance between degradation and biosynthesis of extracellular matrix (ECM) to obtain optimal tissue reparation or normal wound healing (1,3). Routine degradation of extracellular matrix (ECM) takes place by the action of Matrix Metalloproteinases (MMP's), though the excessive synthesis of collagen, fibronectin and proteoglycans or a deficient ECM

degradation and remodeling, could render an abnormal skin lesion which invariably results in the formation of either hypertrophic scars or keloids (1). Up to now, there is no satisfactory treatment for these skin disorders.

Pirfenidone [Kitoscell™, a chemical moiety constituted by 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone], is a wide-spectrum antifibrotic drug that modulates diverse cytokines action, *i.e.*, TGFβ, TNFα, EGF, PDGF, VEGF, IGF-1, FGF, IFNγ, IL-1, IL-6 and IL-8 (5-13) and it has shown promising effects in both, *in vitro* and *in vivo* settings in the prevention and regression of pulmonary fibrosis, peritoneal sclerosis, hepatic cirrhosis, uterine fibromyoma, renal interstitial fibrosis and keloid scars in experimental models (6, 7, 8, 9, 11, 12, 15). Recently, our group reported an important effect of Pirfenidone on the adverse events of mammary implants using an animal model (6). Mammary implantation, the most frequent aesthetic surgery in humans, may present several complications after surgery, such as swelling, capsule contracture, hardness and pain. Pirfenidone reduced capsule thickness around submammary tissue, fibroblast-like cell proliferation and recruitment of inflammatory cells (6).

Additional data in children have shown that Pirfenidone is well tolerated in higher doses than those used here with no evidence of dependency. Furthermore, no toxicity effects were noted and only minor adverse events were present (5).

Based in the evidence shown above, we conducted the present open, pilot study to evaluate the safety and efficacy of Kitoscell™ gel in the treatment of a variety of keloid and hyperthropic scars caused by burns.

Methods

Study design and population

Selection of the appropriate study population represented a cardinal aspect of this pilot study.

This open, prospective, pilot study was designed to be carried out with six months duration to evaluate safety and efficacy Kitoscell™ [5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-

pyridone] gel at 8% concentration in the treatment of keloid scars and hypertrophic scars caused by extreme burns from different etiologies (Figure 1).

Regulatory authorities and Ethics Committees from Hospital Civil de Guadalajara and COFEPRIS (Federal Commission for Protection against Sanitary Risks) approved the conduction of this protocol (along with patient information sheets and consent forms) with the number 712/06 and 07330060100030 respectively.

This study was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki and with local laws and regulation applicable to the use of new therapeutic agents in Mexico.

Basically, all patients included were recruited at Unidad de Quemados (Burns Unit) from Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, and all of them were under 16 years of age. This Unit is a concentration center for this kind of disorders which provides specialized medical care to pediatric patients from neighboring states to Jalisco where is located the city of Guadalajara.

Thirty three pediatric patients were included and their respective parents were informed of all procedures. Thus, the corresponding consent forms were signed before initiation of the protocol. Psychological care was provided to parents and patients during the entire study.

Pediatric patients included were 55% females and 45% males and presented pathological scars caused by burns not previously treated with any kind of corrective treatment for scars. Scars were present in different parts of the body.

Although scars in patients were of different time of evolution (Figure 2), all of them satisfied the international criteria associated with these skin disorders.

Kitoscell™ administration

Kitoscell™ gel at 8% was formulated with purified water, N-methylpyrrolidone, Macroglycerol Hidroxyestearate, 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone, Triethanolamine, Carbomer, Diazolidinil urea and Iodopropinil-butylcarbamate. It was topically administrated three times a day for six months. Application was followed by washing the affected area with neutral soap. In the case where the scar was in face, neck or arms (unclothed area) a sun-blocker cream was required.

Comparison
Row 1

Exclusion criteria applied to subjects whom voluntary withdraw to participate in the study, also important clinical and laboratory abnormalities were a cause of exclusion as well as violation of protocol or by investigators' decision due to medical or non medical reasons.

Scar clinical assessment

Elaboration of a clinical history and dermatological clinical assessment were elaborated by determining clinical characteristics of the scar based in the Vancouver scale which essentially evaluates: Scar pliability, height, width, vascularity, redness and hyperpigmentation.

Also, in this study components and dimensions of the scarring were assessed on monthly basis by an internal panel composed by trained clinicians, plastic surgeons and dermatologist which included some of the authors in this paper, to obtain standardized, calibrated digital images of scars with a 100 mm visual analog scale (VAS) as well as the clinical characteristics based in the Vancouver scale.

Clinical improvements of the corresponding scars were registered month by month.

Safety parameters

These assessments were carried out during the entire protocol on monthly basis and consisted for local tolerance at the scar site, adverse events related with the gel, laboratory measurements (hepatic profile and haematology) and vital signs.

90
70

Results

Unpublished previous studies conducted by our group on the pharmacokinetics and bioavailability of Kitoscell™ gel in healthy subjects (data not shown), enable us to propose the dose and frequency of topical application on the keloid and hypertrophic scars. Thus, this study included 33 pediatric patients, 18 males and 15 females and it was performed as described in Methods section. This scarring incidence is congruent with previous observations were both conditions have a similar prevalence in male and female gender.

Efficacy

Patients that were included in the study presented a minimum score of 9 according to the Vancouver scale and a maximum of 13 and presented a time of evolution from 3 to 36 months (11 months average) (Fig. 3). Although it is evident that improvement was observable and conspicuous on individual basis, data in this paper is presented as average of multiple measurements, which in our mind, represents a more reliable demonstration of Kitoscell™ efficacy.

Patients were evaluated at the beginning, during and at the end of the treatment according to the Vancouver scale (Scar pliability, height, width, vascularity, redness and hyperpigmentation) and by means of a Visual Analogue Scale (VAS).

Essentially, the overall results obtained at the end of the treatment demonstrated an important improvement in most characteristics measured. Parameters evaluated with VAS and Vancouver scale demonstrated a scar improvement ranging from 55% to 23% (Fig. 3).

Safety

The patients that joined this study received follow-up in search for abnormal situations indicated in the Methods section, though no serious adverse events were observed in any of the patients. Only minor adverse events like rash and local erythema in 4 out of 33 patients (12%) were transiently present, which were resolved on their own an hour after topical application of Kitoscell™.

9/21

Kitoscell™ application did not induce any abnormal variation in laboratory parameters indicated in Table 1 (AST, ALT, Hemoglobin and Platelets). Vital signs were not altered or affected (data not shown).

Finally, representative paired digital images are shown in Figures 4, 5 and 6 to substantiate Kitoscell™ action.

Discussion

Prevalence of keloid scars is between 4.5% and 16% of all scarring processes. Each year, 100 million people have scar problems, as a result of 55 million elective surgeries and 25 million post-traumatic surgeries (17).

Burns are an important cause for the presence of abnormal scars affecting from 30% to 70% of the cases (18). In Mexico, there is an annual estimate of more than 10 000 burn patients that required special attention in the hospitals (19). The difficulty for keloids treatment caused by burns is due to the existent differences between its characteristics and any other etiology.

It has been shown that post-burn lesions give rise to activation of an inflammatory cascade associated with the liberation of series of mediators related with the progression of the lesion, amplification of the inflammatory response and the recruitment of immune/inflammatory cells. After 3 days of the lesion it has been observed an increment in the levels of proinflammatory cytokines, *i.e.*, TNF- α , TGF β , IL-6 and MCP-1. T cells ($\gamma\delta$ subtypes) play an important role in the

92²⁸

immunopathology since this is the only subtype of T cells that regulate the inflammatory response in the lesion zone by the burn (20). Our data found here and additional unpublished data, have demonstrated that Kitoscell™ possess a potent anti-TNF α and anti-TGF β action. This correlates with its potent anti-inflammatory action and the decreased height and width of the scars.

Another characteristic of these lesions is the increment of collagen type I, decrease in the collagen type III and a reduction of the extracellular space, this collagen is found with a parallel orientation (block appearance) and a density incremented, causing the extracellular space to be reduced (21). We have shown that Kitoscell decreases substantially the expression of various collagens and other pro-fibrogenic genes (6, 15).

Nowadays there is a wide diversity of treatments for these pathologic scarring processes, though none of them are satisfactory.

Thus, surgery accounts for a great variety of methods to eliminate scars, though with poor results and with recurrence rates of 40% to 100%. When a combination of surgery and corticosteroids or steroid injections and pressure-therapy, radio-therapy among others, better results have been achieved with a recurrence rate at 5 years of 8% to 50% (3, 16, 22).

Application of intralesional steroids (Triamcinolone) has been considered a relative effective drug in the treatment of keloids. It possesses an efficacy of 50% and 80%. Its action mechanism is the inhibition in fibroblastic cells proliferation, inhibition of collagen synthesis and TGF- β 1, TGF- β 2 and SMADs by the keratinocytes, and increment in the production of MMPs. However, this kind of treatments posse shortcomings; *i.e.*, serious adverse events are present in 63-75% of the patients that can go from telangiectasias to cases of Cushing syndrome (3, 16, 22).

Pressure-therapy is considered the preferred conservative therapy in the treatment of scars since 1970, especially if caused by burns. The traditional consensus is

that 25 to 40 mm Hg pressure is ideal for this purpose. Studies have shown that the efficacy of this treatment fluctuates between 18 and 60%, with a rate of recurrence of more than 80% (16, 22, 23).

Radiation is largely used in combination with surgical excisions. It is administered in fraction therapy with a total dose of 12 to 15 Gy. Its effective rate is more than 65% in a short term with a recurrence of up to 73%. Again, there is problem with the undesirable effects that are present with this therapy which are hyper or hypo pigmentation, erythema, teleangiectasia, and atrophy. Besides, it is contra-indicated in pediatric population and pregnant women, since there is a carcinogenic and teratogenic risk (16, 22).

Silicon has been used since 1980 principally in patches. Its mechanism of action has not been described with certainty, however has been postulated that its activity to hydrate over the lesion has an analog function to the cornea stratum. It has been observed in studies *in vitro* that this hydration over the keratinocytes, alters the secretion of growth factors, affecting fibroblast function and the production of collagen (16, 22, 23).

Recently, promising results on scar management have been reported by Ferguson and collaborators (24). They have shown that scar improvement can be prophylactically achieved with intradermal injections of Avotermin (recombinant human TGF β 3) in concentrations ranging from 0.25 to 500 ng/100 μ l per linear cm of wound margin. Avotermin was applied to both margins of 1 cm, full-thickness skin incisions, before wounding and 24 h later in healthy man and woman. Primary endpoints were visual assessment of scar formation at 6 months and 12 months after wounding. Different from what is shown in this manuscript, their proof of concept is essentially based in an anticipated, prophylactic administration of human recombinant TGF β 3, rather than a therapeutically induced skin scarring regression as described here.

In this article we studied the efficacy and safety of Kitoscell™ in the treatment of hypertrophic and keloids scars presented in pediatric patients as a consequence of extensive burns. Thirty three cases were evaluated using the Vancouver scale for scars and a Visual Analog Scale. Scars had an average of scarring evolution of 11-12 months. At the end of the treatment, a dramatic reduction in all parameters studied was achieved. Kitoscell™ did not induce any significant abnormalities in the laboratory parameters measured indicating its safety use in pediatric patients. Kitoscell™ has shown to be an excellent therapeutic option against the pathologic fibroproliferative cutaneous processes caused by burns in pediatric patients, being a drug with an important efficacy and no adverse effects.

References.

1. Metcalfe AD, Ferguson MWJ. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. J R Soc Interface 4: 413-437, 2007.
2. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic Scars and Keloids – A Review for Their Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Management. Dermatol Surg. 35: 171-18, 2009.
3. Butler PD, Longaker MT, Yang GP (2008) Current Progress in Keloid Research and Treatment. J Am Coll Surg 206: 731-741.
4. O'Sullivan ST, O'Connor TPF, O'Shaughnessy M (1996) Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids. Ann R Coll Surg Engl 78: 168-175.

9/5-25

5. Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, O'Neill BP, Fox E, MacDonald T, Beck H, Packer RJ (2007) Phase I Trial of Pirfenidone in Children with Neurofibromatosis 1 and Plexiform Neurofibromas. *Pediatr Neurol* 36: 293-300.
6. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, Rincón AR, Armendáriz-Borunda J (2008) Pirfenidone Prevents Capsular Contracture After Mammary Implantation. *Aesth Plast Surg* 32: 32-40.
7. Hirano A, Kenehiro A, Ono K, Ito W, Yoshida A, Okada C, Nakashima H, Tanimoto Y, Kataoka M, Gelfand EW, Tanimoto M (2006) Pirfenidone Modulates Airway Responsiveness, Inflammation, and Remodeling after Repeated Challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 35: 366-377.
8. Shimizu T, Kuroda T, Hata S, Fukagawa M, Margolin SB, Kurokawa K (1998) Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int* 54: 99-109.
9. Byung-Seok L, Margolin SB, Nowak RA (1998) Pirfenidone: A Novel Pharmacological Agent That Inhibits Leiomyoma Cell Proliferation and Collagen Production. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 219-223.
10. Hale ML, Margolin SB, Krakauer T, Roy CJ, Stiles BG (2002) Pirfenidone Blocks the In Vitro and In Vivo Effects of Staphylococcal Enterotoxin B. *Infect Immun* 70: 2989-2994.
11. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN (1999) Effects of Pirfenidone on Transforming Growth Factor- β Gene Expression at the Transcriptional Level

- in Bleomycin Hamster Model of Lung Fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 291: 367-373.
12. Nathan SD (2006) Therapeutic Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Evidence-Based Approach. *Clin Chest Med* 27: S27-S35.
13. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y (1999) Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with a New Antifibrotic Agent, Pirfenidone: Results of a Prospective, Open-label Phase II Study. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1061-1069.
14. Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ (1990) Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil* 11(3): 256-260.
15. Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, Rincon AR, Lucano S, Sandoval AS, Salazar A, Berumen J, Alvarez A, Covarrubias A, Arechiga G, Garcia L (2006) A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using Pirfenidone. *Gut* 55: 1663-1665.
16. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP (2006) Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 117: 286-300.
17. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MWJ (2003) Skin Scarring. *BMJ* 326: 88-92.
18. Bombaro KM, Engrav LH, Carrougner GJ, Weichman SA, Faucher L, Costa BA, Heimbach DM, Rivara FP, Honari S (2003) What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns?. *Burns* 29: 299-302.
19. Rangel H (1999) Las quemaduras: un problema de salud en México. 1: 4.

9797

20. Daniel T, Thobe BM, Chaudhry IH, Choudhry MA, Hubbard WJ, Schwacha MG (2007) Regulation of the postburn wound inflammatory response by $\gamma\delta$ T-cells. Shock 28: 278-283.
21. Rawlins JM, Lam WL, Karoo RO, Naylor IL, Sharpe DT (2006) Quantifying Collagen Type in Mature Burn Scars: A Novel Approach Using Histology and Digital Image Analysis. J Burn Care Res 27: 60-65.
22. Reish RG, Eriksson E (2008) Scar Treatments: Preclinical and Clinical Studies. J Am Coll Surg 206: 719-730.
23. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC (2006) Topical treatments for hypertrophic scars. J Am Acad Dermatol 55: 1024-1031.
24. Ferguson MWJ, Duncan J, Bond J, Bush J, Durani P, So K, Taylor L, Chantrey J, Mason T, James G, Lavery H, Occleston NL, Sattar A, Ludlow A, O'Kane S (2009) Prophylactic Administration of Avotermin for Improvement of Skin Scarring: Three Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase I/II Studies. Lancet 373: 1264-1274.

Figure Legends

Figure 1. Burn etiologic agents present in the cases in this open pilot study.

Figure 2. Months of scar evolution after burns per number of cases.

Figure 3. Efficacy. Patients were treated with Kitoscell™ and evaluated with the Vancouver scale before treatment and at the end of six months of Kitoscell™. It is clearly evident the improvement shown in all cases regardless of the scar evolution time.

9878

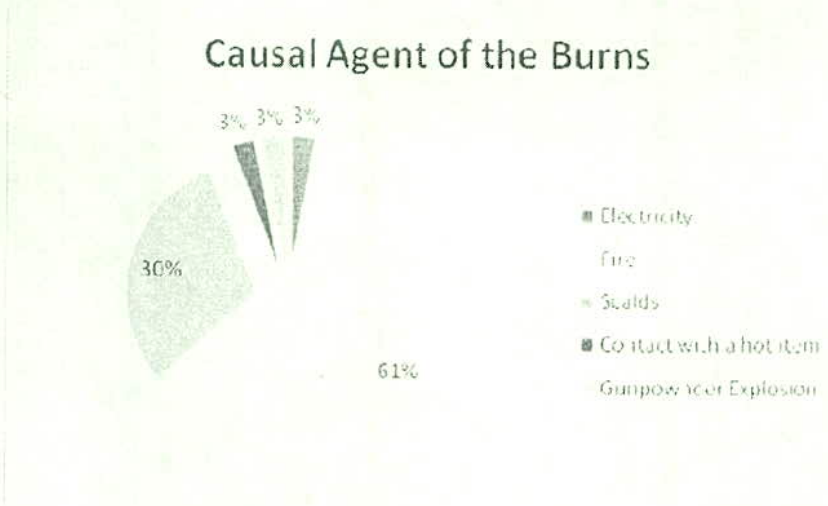
Figures 4, 5 and 6. Representative digital images showing the clear improvement in the parameters of the Vancouver scale. Before treatment (left panel); six months after treatment (right panel).

Tables

Table 1. Serum safety levels		
	Basal / Final	Average
Hemoglobin (g/dL)	13.1 / 13.3	13.1
Platelets (/mm ³)	288515 / 310121	306788
AST (U/L)	25 / 26	25
ALT (U/L)	20 / 20	20

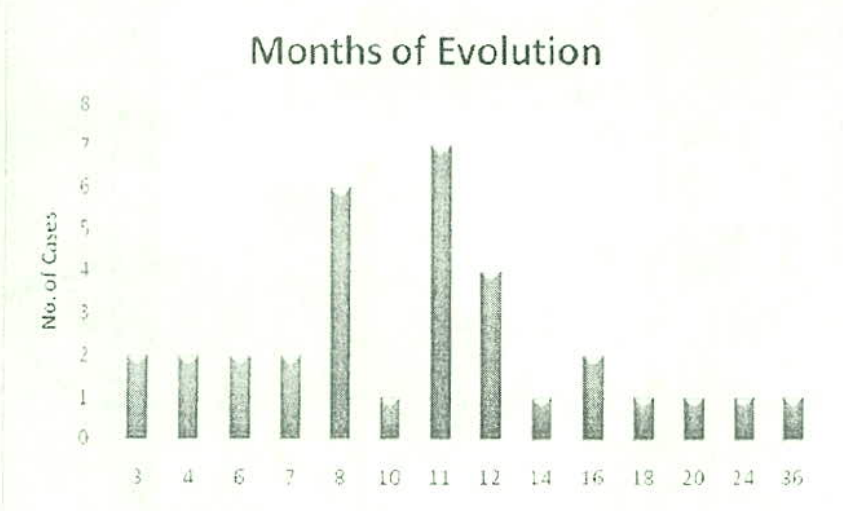
9/9/24

Figure 1



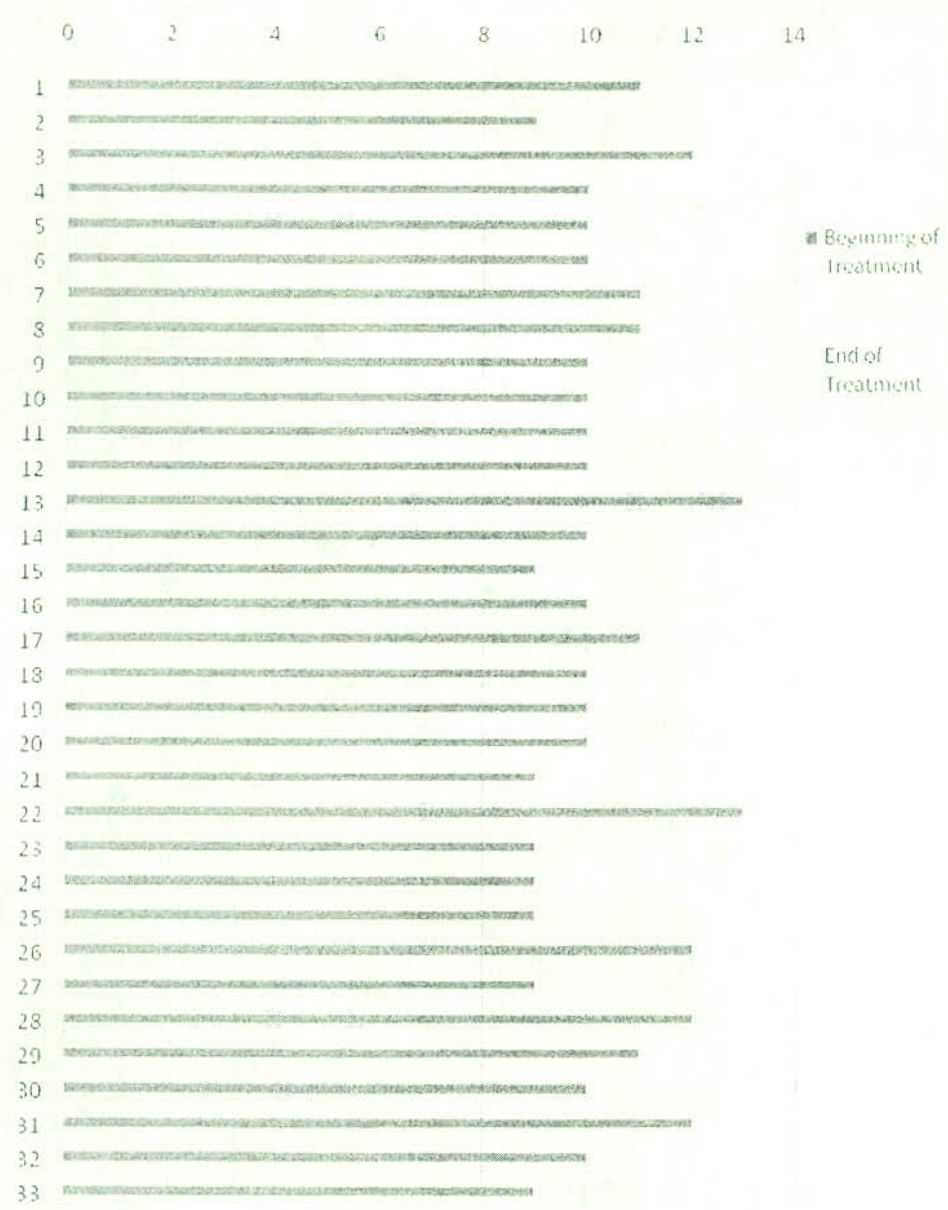
19080

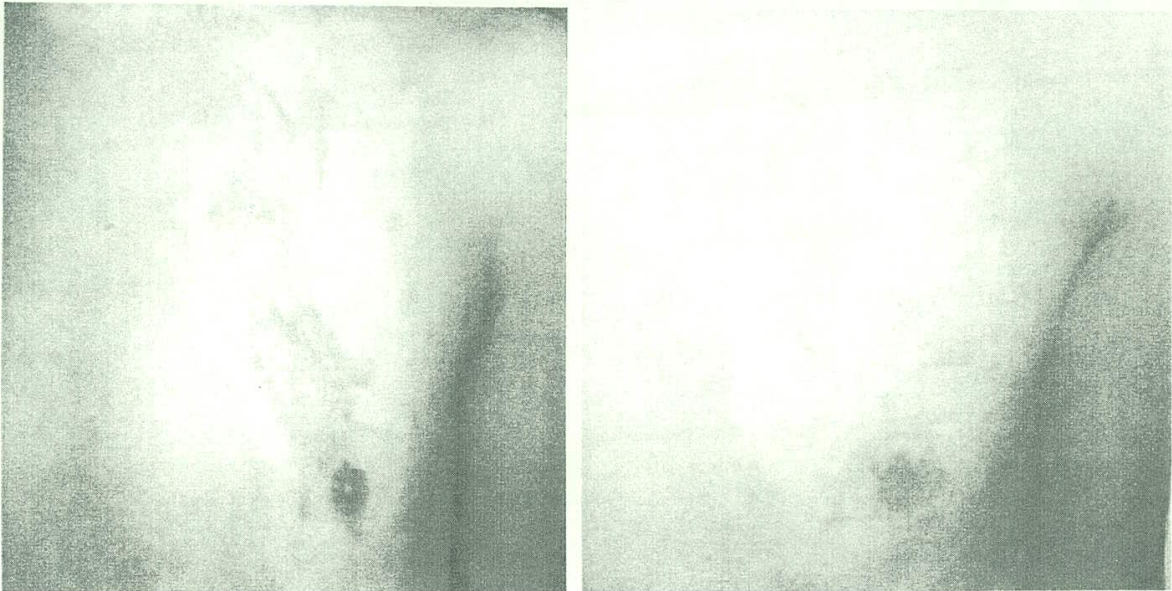
Figure 2



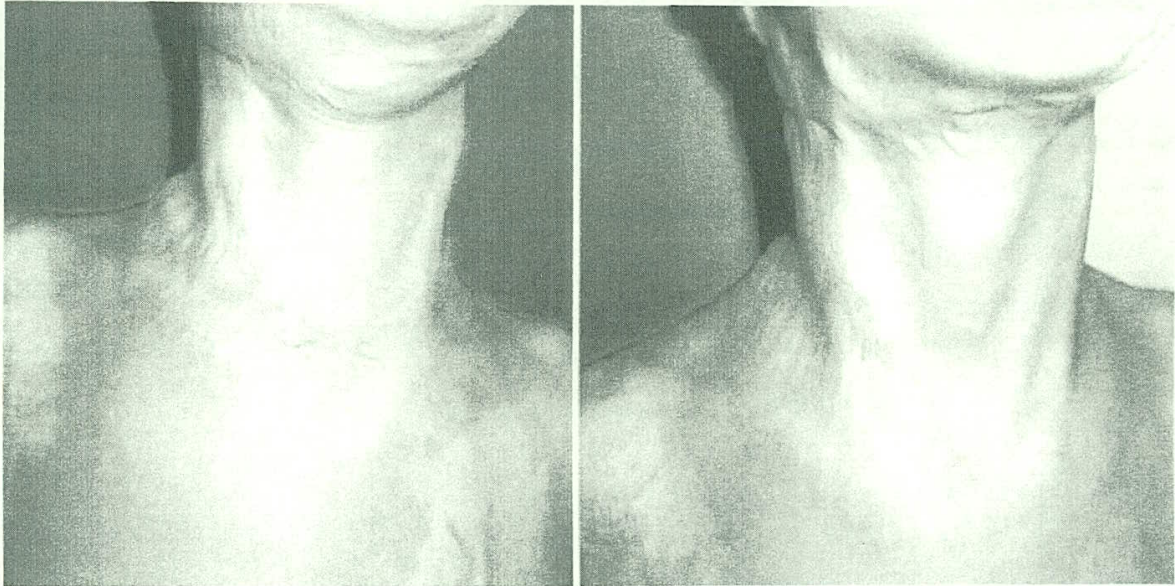
1914

Figure 3

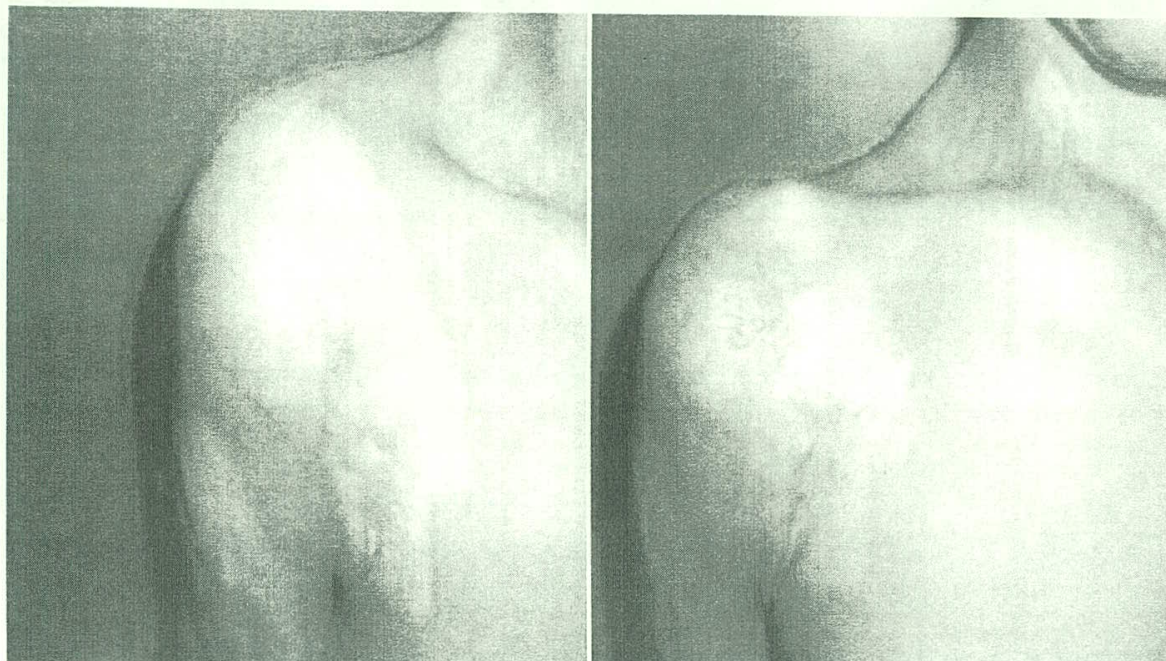




102
✓



1030



19/5/21

10/8/11

REPUBLIC OF SOUTH AFRICA



REPUBLIEK VAN SUID AFRIKA

PATENTS ACT, 1978

CERTIFICATE

In accordance with section 44 (1) of the Patents Act, No. 57 of 1978, it is hereby certified that:

CELL THERAPY AND TECHNOLOGY S.A. DE C.V.

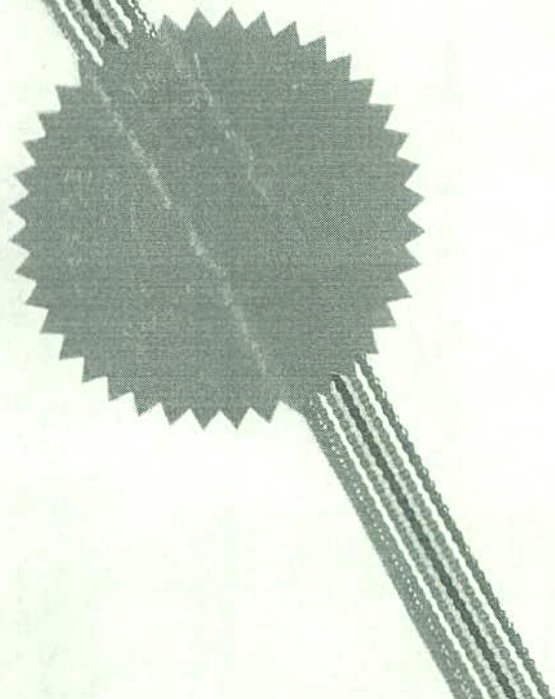
Has been granted a patent in respect of an invention described and claimed in complete specification deposited at the Patent Office under the number

2010/00918

A copy of the complete specification is annexed, together with the relevant Form P2.

In testimony thereof, the seal of the Patent Office has been affixed at Pretoria with effect

from the **28** day of **April 2011**




.....
Registrar of Patents

REPUBLIC OF SOUTH AFRICA		REGISTER OF PATENTS		PATENTS ACT, 1978	
OFFICIAL APPLICATION		LODGING DATE: NATIONAL PHASE		ACCEPTANCE DATE	
21	01	22	8 FEBRUARY 2010	47	10-02-2011
INTERNATIONAL CLASSIFICATION		LODGING DATE: INTERNATIONAL (PCT)		GRANTED DATE	
51	A61K	23	14 AUG 2008	28/04/11	
FULL NAME(S) OF APPLICANT(S)/PATENTEE(S)					
71	CELL THERAPY AND TECHNOLOGY, S.A. DE C.V.				
APPLICANTS SUBSTITUTED:				DATE REGISTERED	
71					
ASSIGNEE(S)				DATE REGISTERED	
71					
FULL NAME(S) OF INVENTOR(S)					
72	1. MAGAÑA CASTRO, JOSÉ AGUSTÍN ROGELIO 2. VÁZQUEZ, CERVANTES LAURA 3. ARMENDÁRIZ BORUNDA, JUAN SOCORRO				
PRIORITY CLAIMED		COUNTRY	NUMBER	DATE	
BY INTERNATIONAL APPLICATION PCT/MX/2008/000107 FILED 14 AUGUST 2008		33	MX	31	MX/A/2007/009796
				32	14 AUG 2007
TITLE OF INVENTION					
54	GEL CONTAINING PIRFENIDONE				
ADDRESS OF APPLICANT(S)/PATENTEE(S)					
CALZADA DE LAS BOMBAS NO. 128 LOCAL 3 COL. EX-HACIENDA COAPA DELEGACIÓN COYOACÁN C.P., 04700, MEXICO					
ADDRESS FOR SERVICE				S & F REF	
74	SPOOR & FISHER			PA150667/ZA	
PATENT OF ADDITION TO			DATE OF ANY CHANGE		
61					
FRESH APPLICATION BASED ON			DATE OF ANY CHANGE		

106
86

[illegible]

(12) SO

(19) Organiza

(43) Fecha
19 de Fe

(51) Clasificación
A61K 31/4

(21) Número

(22) Fecha de

(25) Idioma d

(26) Idioma d

(30) Datos re
MX/a/20

(71) Solicitan

(72) Inventor
[MX/MX]
Col. Ex-
VÁSQU
de las B
Coapa, C
BORUN
Bombas
C.P. 049

(74) Representación
Agustín
Bodega
D.F. (M)

WO 2009/022899 A1

(54) Title:

(54) Título

(57) Abstr
administere
fibrotic lesi

(57) Resumen de formas farras de los tejidos

108

FORM
(Continued)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
19 de Febrero de 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/022899 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/4412 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2008/000107

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de Agosto de 2008 (14.08.2008)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2007/009796
14 de Agosto de 2007 (14.08.2007) MX

(71) Solicitantes e

(72) Inventores: MAGAÑA CASTRO, José Agustín Rogelio
[MX/MX]; Calzada de las Bombas No. 128, Bodega 1,
Col. Ex-Hacienda Coapa, C.P. 04980, México, D.F. (MX).
VÁSQUEZ CERVANTES, Laura [MX/MX]; Calzada
de las Bombas No. 128, Bodega 1, Colonia Ex-Hacienda
Coapa, C.P. 04980, México, D.F. (MX). ARMENDÁRIZ
BORUNDA, Juan Socorro [MX/MX]; Calzada de las
Bombas No. 128, Bodega 1, Colonia Ex-Hacienda Coapa,
C.P. 04980, México, D.F. (MX).

(73) Representante común: MAGAÑA CASTRO, José
Agustín Rogelio; Calzada de las Bombas No. 128,
Bodega 1, Col. Ex-Hacienda Coapa, C.P. 04980, México,
D.F. (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional
— antes de la expiración del plazo para modificar las reivin-
dicaciones y para ser republicada si se reciben modifica-
ciones

(54) Title: GEL CONTAINING PIRFENIDONE

(54) Título: GEL CONTENIENDO PIRFENIDONA

(57) Abstract: The invention relates to a gel composition containing pirfenidone, which is advantageous over other cutaneously administered pharmaceutical forms known in the prior art and which can be used in treatment for the restoration of tissues with fibrotic lesions and for the prevention of fibrotic lesions

(57) Resumen: La presente invención describe una composición de gel conteniendo Pirfenidona, que ofrece ventajas sobre otras formas farmacéuticas de administración cutánea conocidas en el estado de la técnica, que es útil en el tratamiento para la restauración de los tejidos con lesiones fibróticas y para la prevención de lesiones fibróticas.

WO 2009/022899 A1

109/89

2010/00918

WO 2009/022899

PCT/MX2008/000107

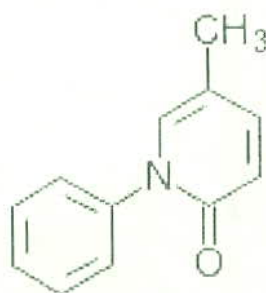
GEL CONTAINING PIRFENIDONE

FIELD OF INVENTION

The present invention is related to a gel formula that contains Pirfenidone, which offers advantages over other pharmaceutical forms of known cutaneous administration in the state of the technique.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The 5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone, formula;



It is a drug that has been applied in the restoration of tissues with lesions with fibrosis and the prevention of fibrotic lesions. This compound, Pirfenidone, it is by itself a known compound and its pharmacological effects has been described, for example, in Japanese applications numbers 87677/1974 and 1284338/1976, as an anti inflammatory agent that includes antipyretic and analgesics. The United States Patents no. 3, 839, 346, published October 1st of 1974; the number 3, 974, 281, published august 10th of 1976; the number 4, 042, 699 published august 16th of 1977, and the number 4, 052, 509 published October 4th of 1977, which described the methods for the obtained Pirfenidone, as well as its use as an anti-

inflammatory agent. In the Mexican patent 182, 266 the antifibrotic activity of the 5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone is described.

Different resources and treatments have been used to the date and none of them have shown to be really effective. Pirfenidone has shown its efficacy as an anti-fibrotic agent in different pathologies and organs, and has been demonstrated in previous works, where we have observed an effect on the fibroblasts and the production of collagen and extracellular matrix, as well as in experimental models and in clinical tests also.

Many substances could form gels when a gelificant agent is added. This is use in many diverse products in the manufacturing industry, from food to paint, passing through adhesives.

Gels are also important in the chemistry part related with the processes 501 GEL and in the synthesis of solid materials with nanopores.

Gels are classified in: aqueous (hydrogels) or organic (organogels), depending if the aqueous component is water or an organic solvent; organic or inorganic in nature, colloidal or thick grain, according to the size of the particles; and rigid gels, elastic or tixotropic, according to its mechanic properties.

The hydrocolloids are substances that are produced from vegetable and animal proteins or multiple sugars. They have the capacity to swell themselves and to bind to water. The hydrocolloids are used to thicken, solidify and stabilize food.

OBJECT OF THE INVENTION

The object of the present invention is to provide a gel composition for its cutaneous administration that contains Pirfenidone, a viscous agent; a solubilizer; a non-ionic solubilizer; a conserving agent; a neutralizer agent and purified water.

1/1/03

WO 2009/022899

PCT/MX2008/000107

Also, it is the object of the present invention to provide a process of manufacture of a gel that contains pirfenidone for its cutaneous application.

Another objective of the present invention is to provide a gel medicine to be used as an anti-fibrotic and anti-inflammatory agent.

SPECIFICATION OF THE INVENTION

COMPOSITION OF THE GEL

The composition of the gel contains from 2 to 12% of Pirfenidone is elaborated utilizing from 0.4 to 1.2% of a viscous agent, from 10 to 30% of a solubilizer, from 5 to 15% of a non ionic solubilizer, from 0.2 to 1% of a conserving agent, from 0.4 to 1.2% a neutralizer agent and the rest of purify water. The viscous agent is selected from a carbomer 940 (MR); Ultrex 10(MR), cellulose derivatives; gums, polioxameres; ethylic alcohol and propylenglycol; the conserving agent is selected from a group that consist of Diazolidinyl urea, iodopropinil-butyl carbamate; methylparabene and a mix of these compounds; the neutralizer agent is selected from a group of primary, secondary and tertiary aliphatic amines of the mono-, bi- and triethanolamine type, and of the hydroxide alkaline metals, such as sodium hydroxide.

An example of the composition of the gel is shown in the table 1:

Component	Quantity (g)	%
Pirfenidone	8	8
Viscous agent	0.5	0.5
Solubilizer	20	20
Non ionic solubilizer	11.5	11.5
Conserving agent	0.5	0.5

112 47

WO 2009/022899

PCT/MX2008/000107

Neutralizer	0.5	0.5
Purified water up to	100	59

The gel containing Pirfenidone is manufactured as follows:

- Mix 50% of the total water to be used with the viscous agent, allowing the complete humectation of the viscous agent;
- Mix separately and with constant agitation the Pirfenidone with the solubilizer agent;
- Dissolve separately the non ionic solubilizer agent in the 25% water to be used at 40°C, once dissolved, the 15% of the total water is added;
- Add the solution from part c) to the mix from part b), agitate until the mix is homogenate.
- Dilute the neutralizer agent in 10% of the total water to use, agitate until the mix is homogenate; and
- Add with constant agitation and homogenate in each addition to the mix from part a) the solution from part d); the conservative and the solution from part e).

A prepared composition according to procedure describe is shown in table 2.

Component	Quantity (g)
Pirfenidone	8
Carbomer	0.5
N-methylpirrolidone	20
Macrogolglycerol	11.5
Hidroxiestearate 40	
Diazolidinilurea and	0.5

113 43

WO 2009/022899

PCT/MX2008/000107

Iodopropinil-butylcarbamate	
Triethanoalamine	0.5
Purified water up to	100

These compositions are shown in an example mode, but they are not limited in any level of the reach of the description of the present invention.

CLAIMS

1. A composition of the Pirfenidone-containing gel is characterized because it includes from 2 to 12% of Pirfenidone, from 0.4 to 1.2% of the viscous agent, from 10 to 30% of the solubilizer, from 5 to 15% of a non ionic solubilizer, from 0.2 to 1% of a conserving, from 0.4 to 1.2% of a neutralizer agent and the rest of purified water.

2. The composition of Claim 1, characterized because it includes Pirfenidone at 8%, 0.5% of the viscous agent, 20% of the solubilizer, 11.5% of the non ionic solubilizer, 0.5% of the conserving agent, 0.5% of the neutralizer agent and the rest of purified water.

3. The composition of Claim 1, characterized because the viscous agent is selected from a Carbomer 940 (MR); Ultrex 10(MR), cellulose derivatives; gums; polioxameres; the solubilizer is selected from methyl pyrrolidone; ethylic alcohol and propylenglycol; the conserving agent is selected from a group that consists of diazolidinilurea, iodopropinilbutylcarbamate; methylparabene, propylparabene and mixes of these compounds; the neutralizer agent is selected from a group of primary, secondary and tertiary aliphatic amines of the mono-, bi-, and triethanolamine type, and the hydroxide alkaline metals, such as sodium hydroxide.

1/4
94

WO 2009/022899

PCT/MX2008/000107

4. The composition of Claim 1, characterized because the viscous agent is Carbomer 940 (MR); the solubilizer is N-methylpyrrolidone; the conserving agent is diazolidinilurea and iodopropilbutylcarbamate; the neutralizer agent is triethanolamine.

5. Process of fabrication of a composition of a Pirfenidone-containing gel, characterized because it includes the following stages:

- a) Mix 50% of the total water to be used with the viscous agent, allowing the complete humectation of the viscous agent;
- b) Mix separately and with constant agitation the Pirfenidone with the solubilizer agent;
- c) Dissolve separately the non ionic solubilizer agent in the 25% of the water to be used at 40°C and once is dissolved, add the 15% of the total water.
- d) Add the solution from part c) to the mix from part b), agitate until the mix is homogenate.
- e) Dilute the neutralizer agent in 10% of the total water to use, agitate until the mix is homogenate; and
- f) Add with constant agitation and homogenate in each addition to the mix from part a) the solution from part d); the conserving agent and the solution from part e).

6. The use of a composition of a Pirfenidone-containing gel according to any of the Claims 1 through 4, for the restoration of the tissues with fibrotic lesions and for the prevention of fibrotic lesions.

115 us

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2008/000107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/412 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELD OF SEARCH

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Examination: Data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0016775 A (SCHEIWE, MAX) 30.03.2000; page 3, line 16-page 7, line 10; examples.	1-6
A	WO 2004073713 A (SHIONOGI & CO LTD) 02.09.2004 (abstract). [online][retrieved on 07.11.2008]. Retrieved from the: EPOQUE WPI Database; DW200462; n° acceso 2004-642406[62].	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

Special categories of cited documents:	T	Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
A later document but published on or after the international filing date		
A document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)	X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
A document referring to an oral disclosure, use, exhibition, or other means	Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
A document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	&	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 December 2008 (03.12.2008)

Name and mailing address of the ISA/

OEPM

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No.: +34 91 3495304

Date of mailing of the international search report

(09/12/2008)

Authorized officer

N. Vera Gutiérrez

Telephone No.: +34 91 349 55 44

718/46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/MX 2008/000107

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 6 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy. The searched was carried out on the basis of the possible effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

1/17 ax

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/ MX 2008/000107

ion No.
000107

t sheet)

ie following reasons:

py. The

quirements to such an

ices of Rule 6.4(a).

art covers all searchable

d not invite payment of

nal search report covers

ational search report is

d, where applicable, the

ut the applicable protest

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0016775 A	30.03.2000	AU 1226099 A EP 1113798 AB JP 2002526447 T US 6492395 B	10.04.2000 11.07.2001 20.08.2002 10.12.2002
WO 2004073713 A	02.09.2004	NONE	-----

11848

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX 2008/000107

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/4412 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 0016775 A (SCHEIWE, MAX) 30.03.2000; página 3, línea 16-página 7, línea 10; ejemplos.	1-6
A	WO 2004073713 A (SHIONOGI & CO LTD) 02.09.2004 (resumen). [en línea][recuperado el 07.11.2008]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW200462; n° acceso 2004-642406[62].	1-6

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"I"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

03.Diciembre.2008 (03.12.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

09 de Diciembre de 2008 (09/12/2008)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

N. Vera Gutiérrez

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

N° de teléfono +34 91 349 55 44

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 2008)

TRI

Appl. 10
SIO
Internat.
PCT
Internat.
A61

Appl. 10
MAG

Form. 10
Form. 10
Form. 10

11/9a9

al N°
000107

TRANSLATION PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

men parte de los sectores
es posible, términos de
Relevante para las reivindicaciones N°

Applicant's or agent's file reference SI050804	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/16
International application No. PCT/MX2008/000107	International filing date (day/month/year) 14.08.2008	Priority date (day/month/year) 14.08.2007
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4412		
Applicant MAGAÑA CASTRO, José Agustín Rogelio		

1-6

1-6

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:

☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.15 and Section 607 of the Administrative Instructions).

☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

ntes se indican en el
osterioridad a la fecha de
ridad que no pertenece al
que se cita por permitir la
se constituye la base de la
a invención reivindicada no
que una actividad inventiva
te considerado.
a invención reivindicada no
tividad inventiva cuando el
documentos de la misma
vidente para un experto en
t familia de patentes.
úsqueda internacional
(09/12/2008)
itez

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
Name and mailing address of the IPEA/ES	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

120
100

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/MX2008/000107

Box No. I	Basis of the report
1.	With regard to the language, this report is based on: ☒ the international application in the language in which it was filed ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of: ☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)) ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a)) ☐ international preliminary examination (Rule 55.2(a) and/or 55.3(a))
2.	With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report): ☒ the international application as originally filed/furnished ☐ the description: pages _____ as originally filed/furnished pages* _____ received by this Authority on _____ pages* _____ received by this Authority on _____ ☐ the claims: nos. _____ as originally filed/furnished nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19 nos.* _____ received by this Authority on _____ nos.* _____ received by this Authority on _____ ☐ the drawings: sheets _____ as originally filed/furnished sheets* _____ received by this Authority on _____ sheets* _____ received by this Authority on _____ ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3.	☐ The amendments have resulted in the cancellation of: ☐ the description, pages _____ ☐ the claims, nos. _____ ☐ the drawings, sheets/figs _____ ☐ the sequence listing (specify): _____ ☐ any table(s) related to sequence listing (specify): _____
4.	☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)). ☐ the description, pages _____ ☐ the claims, nos. _____ ☐ the drawings, sheets/figs _____ ☐ the sequence listing (specify): _____ ☐ any table(s) related to sequence listing (specify): _____
5.	☐ This report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2(c)).
6.	☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).
* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."	

Box No. II

The request applicable:

☐☒

Examination

☒☐☐☐☐☐☐☐☐

121
101

ation No.
2008/000107

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/MX2008/000107

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims, Nos. 6

Because:

☒ the said international application, or said claims Nos. 6
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See Supplemental Box

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter 1(a) or (b) and 13ter 2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

122
102

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/MX2008/000107

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 2, 4 YES
Claims 1, 3, 5, 6 NO

Inventive step (IS)

Claims YES
Claims 1-6 NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-5 YES
Claims NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Documents taken into consideration

Doc.	Publication or Identification No.	Pub. Date
D01	WO 0016775 A	30.03.2000
D02	WO 2004073713 A	02.09.2004

The application relates to a gel composition that contains pirfenidone, a viscosity agent, a solubility promoter, a non-ionic solubility promoter, a preserving agent, a neutralising agent and purified water. The composition can be used to restore tissue with fibrotic lesions and to prevent fibrotic lesions.

Document D01 relates to a topical pirfenidone formulation for the treatment and/or prevention of skin ailments, in particular those of a fibrotic nature. The formulation includes excipients such as plasticisers, antioxidants, gel-forming agents and pH-adjusting agents. Example 3 details the preparation of a gel that contains pirfenidone, polypropylene glycol, ethanol, sodium metabisulphite, Carbomer, sodium hydroxide and purified water. Page 5, lines 21-30, specifies the anti-microbial agents that may be used, including methylparaben and propylparaben.

123
107

ation No.	2008/000107
pplicability;	
	YES
	NO
	YES
	NO
	YES
	NO
Pub. Date	0.03.2000
	2.09.2004
ity	
ng	
he	
rotic	
ulation	
ts, in	
ation	
ants,	
le 3	
ified	
robial	
nd	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY		International application No PCT/MX2008/000107
Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
The invention specified in claims 1, 3, 5 and 6 thus lacks novelty (PCT Article 33(2)). Regarding claims 2 and 4, which relate to the specific excipients used and to the proportions in which they are found in the composition, it is not possible to acknowledge an inventive step in the absence of a technical advantage associated with this selection, since the excipients selected are commonly used in the prior art to prepare gel formulations. Consequently, claims 2 and 4 of the application do not meet the requirement of inventive step (PCT Article 33(3)). Finally, claims 1-5 are considered to meet the requirement of industrial applicability (PCT Article 33(4)). The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of claim 6. Patentability may also depend on the wording of the claims.		

124
104

WO 2008/000107

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/MX2008/000107

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box III

Claim 6 relates to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv), concerning methods for treatment of the human or animal body by therapy. Consequently, no expert opinion has been established in respect of the industrial applicability of the subject matter of said claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

125/105

WO 2009/022899

PCT/MX2008/000107

ication No.
2008/000107

Iodopropinil-butylcarbamate	0.5
Triethanoalamine	0.5
Purified water up to	100

These compositions are shown in an example mode, but they are not limited in any level of the reach of the description of the present invention.

CLAIMS

1. A composition of a Pirfenidone-containing gel is characterized because it includes from 2 to 12% of Pirfenidone, from 0.4 to 1.2% of a viscous agent, from 10 to 30% of a solubilizer, from 5 to 15% of a non ionic solubilizer, from 0.2 to 1% of a conserving agent, from 0.4 to 1.2% of a neutralizer agent and the rest of purified water.

2. The composition of Claim 1, characterized because it includes Pirfenidone at 8%; 0.5% of the viscous agent, 20% of the solubilizer, 11.5% of the non ionic solubilizer, 0.5% of the conserving agent, 0.5% of the neutralizer agent and the rest of purified water.

3. The composition of Claim 1, characterized because the viscous agent is selected from a Carbomer 940 (MR); Ultrex 10(MR), cellulose derivatives; gums; polioxameres; the solubilizer is selected from methyl pirrolidone; ethylic alcohol and propylenglycol; the conserving agent is selected from a group that consists of diazolidinilurea, iodopropinilbutylcarbamate; methylparabene, propilparabene and mixes of these compounds; the neutralizer agent is selected from a group of primary, secondary and tertiary aliphatic amines of the mono-, bi-, and triethanolamine type, and the hydroxide alkaline metals, including sodium hydroxide.

AMENDED SHEET
8 FEBRUARY 2011

4. The composition of Claim 1, characterized because the viscous agent is Carbomer 940 (MR); the solubilizer is N-methylpyrrolidone; the conserving agent is diazolidinilurea and iodopropylbutylcarbamate; the neutralizer agent is trietanoalamine.

5. Process of fabrication of a composition of a Pirfenidone-containing gel, characterized because it includes the following stages:

- a) Mix 50% of the total water to be used with a viscous agent, allowing the complete humectation of the viscous agent;
- b) Mix separately and with constant agitation the Pirfenidone with a solubilizer agent;
- c) Dissolve separately a non ionic solubilizer agent in 25% of the water to be used at 40°C and once is dissolved, add 15% of the total water.
- d) Add the solution from part c) to the mix from part b), agitate until the mix is homogenate.
- e) Dilute a neutralizer agent in 10% of the total water to use, agitate until the mix is homogenate; and
- f) Add with constant agitation and homogenate in each addition to the mix from part a) the solution from part d), a conserving agent and the solution from part e).

6. A composition of a Pirfenidone containing gel according to any of the Claims 1 through 4, for the restoration of the tissues with fibrotic lesions and for the prevention of fibrotic lesions.

127
102

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



TÍTULO DE PATENTE NO. 302983

Titular(es): CELL THERAPY AND TECHNOLOGY, S.A. DE C.V.
Domicilio: Calzada de las Bombas No. 128, Local 3, Col. Ex-Hacienda Coapa, 04980, Distrito Federal, MÉXICO
Denominación: GEL CONTENIENDO PIRFENIDONA.
Clasificación: Int.Cl.8. A61K31/4412
Inventor(es): JOSÉ AGUSTIN ROGELIO MAGAÑA CASTRO; LAURA VÁZQUEZ CERVANTES; JUAN SOCORRO ARMENDARIZ BORUNDA

SOLICITUD

Número:
MX/a/2007/009796

Fecha de presentación:
14 de agosto de 2007

Hora:
11:39

PRIORIDAD

País:

Fecha:

Número:

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 14 de agosto de 2027

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracciones III y 7º bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) 27/09/1991, reformada el 02/08/1994, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005 y 25/01/2006); artículos 1º, 3º fracción V inciso a), sub inciso ii) 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 7/09/2007); artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), sub inciso ii), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2002, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007); 1º, 3º y 5º inciso a) y antepenúltimo párrafo del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

Fecha de expedición: 3 de septiembre de 2012

**LA SUBDIRECTORA DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES,
ÁREAS BIOTECNOLÓGICA, FARMACÉUTICA Y QUÍMICA**



[Firma manuscrita]

M. EN C. INGRID MACIEL PEDROTE



MX/2012/104022

128
108

(1) (37)

Primer Estudio Clínico del Hospital Angeles de Torreón

Se estudiaron 50 pacientes de consulta médica privada controlados como externos en el Hospital Angeles de Torreón. A todos ellos se les dio una introducción del protocolo y a los pacientes que se reclutaron firmaron una carta de consentimiento informado.

Los pacientes menores de edad no fueron excluidos del protocolo, sin embargo, la autorización del consentimiento informado fue llevada a cabo por alguno de los padres de ellos.

Los criterios de inclusión fueron simples:

- 1) Todo paciente de cualquier edad con cicatriz hipertrófica y/o queloide.
- 2) La cicatriz seria de cualquier etiología
- 3) De cualquier tamaño
- 4) Que hubiera sido producida en un tiempo no menor de 1 mes.
- 5) Pacientes que no tuvieran historia de alergias dermatológicas
- 6) Pacientes que no hubieran recibido en las últimas 6 semanas algún tratamiento para disminuir o desaparecer las cicatrices y finalmente que no tuvieran una enfermedad sistémica o local que contraindicara el uso del fármaco.

A los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión se les aplicaría el Kitoscell (Pirfenidona) 3 veces por día (cada 8 hrs) en forma tópica, previa limpieza con agua del área de la cicatriz y se les puntualizaría a los pacientes que no se aplicarían ninguna sustancia medicamentosa o cosmética sobre el área afectada para evitar factores externos que produjeran confusión en los resultados.

Sólo en los casos en que se produjera un evento adverso serio se suspendería la aplicación del medicamento y en los casos en que hubiera un evento adverso leve sólo se disminuiría el número de aplicaciones durante el día desde 3 a 2 o 1.

La aplicación de dos dosis se efectuaría una la mañana y otra en la noche y con una sola aplicación se llevaría a cabo en forma constante o en las mañanas o en las noches de acuerdo a la selección del paciente.

En los pacientes que se presentara algún evento adverso serio se tratará de acuerdo a los criterios terapéuticos que se requiera y se suspendería el fármaco.

A todos los pacientes se les estudiaron las siguientes variables: género, edad, etiología de la cicatriz, tiempo en meses de la existencia de la cicatriz, medición de la longitud, anchura y altura de la cicatriz en centímetros y milímetros respectivamente, valoración de Vancouver en puntos, eventos adversos locales y sistémicos (eritema, prurito, ardor locales y proceso alérgico sistémico severo).

Además se tomaron dos fotos por sesión. A todos los pacientes se les encuestó en cada visita que si observaban una mejoría en la disminución del tamaño de la cicatriz en relación a la visita previa lo que se denominó OPINION en la estadística final que fue un parámetro subjetivo del paciente para compararlo con la objetividad de las mediciones de las cicatrices. Los parámetros anteriores se evaluaron a nivel basal (a la inclusión del estudio e inicio del tratamiento) y a los 1, 2, 3, 4, 5 y 6 meses que fue la duración total del estudio.

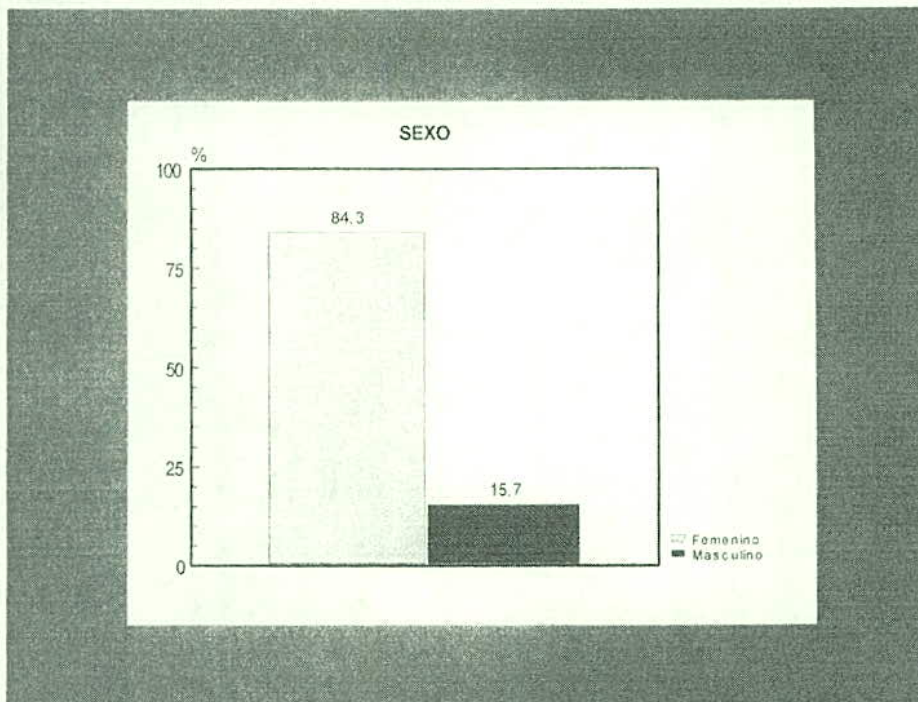
Resultados del Estudio Clínico del Hospital Angeles de Torreón, Coah.

En las siguientes 45 gráficas y 12 fotografías se explican los Resultados obtenidos en los cincuenta pacientes tratados por seis meses. Se destacan en éstas gráficas las mediciones [gráficas de la 19 a la 45] del ancho, la altura y largo de las cicatrices y su evolución.

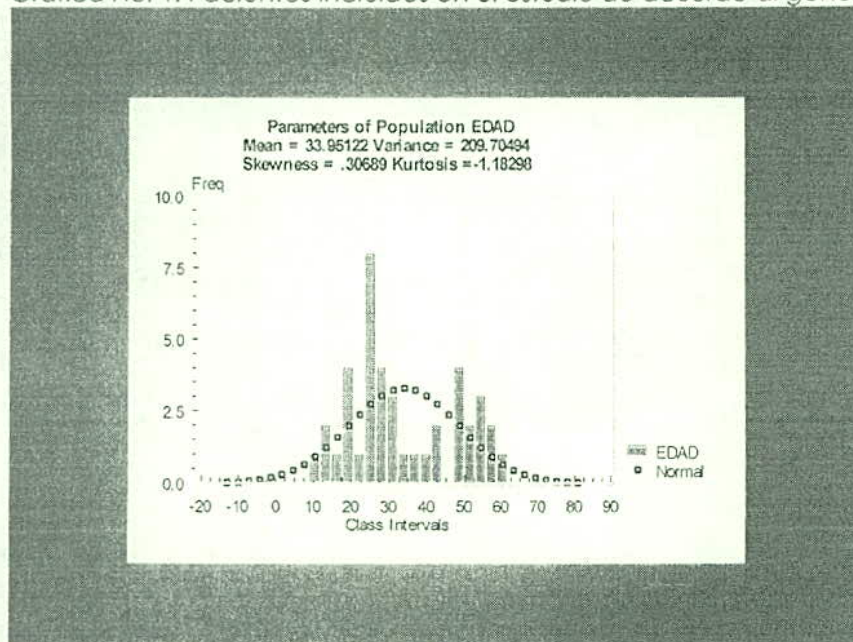
Al final de esta tercera parte del reporte se da la discusión de los Resultados de esta experiencia clínica desarrollada en el Hospital Angeles de Torreón, donde como conclusión se señala la demostración de la seguridad y eficacia de Kitoscell.

Se reclutaron 50 pacientes en total. Correspondieron a 42 (84%) al sexo femenino y 8 (15%) al sexo masculino. Los límites de edad fueron de 10 a 60 años con un promedio de 34 ± 14.6 años con una mediana de 28 años. Gráfica 1 y 2)

130
180



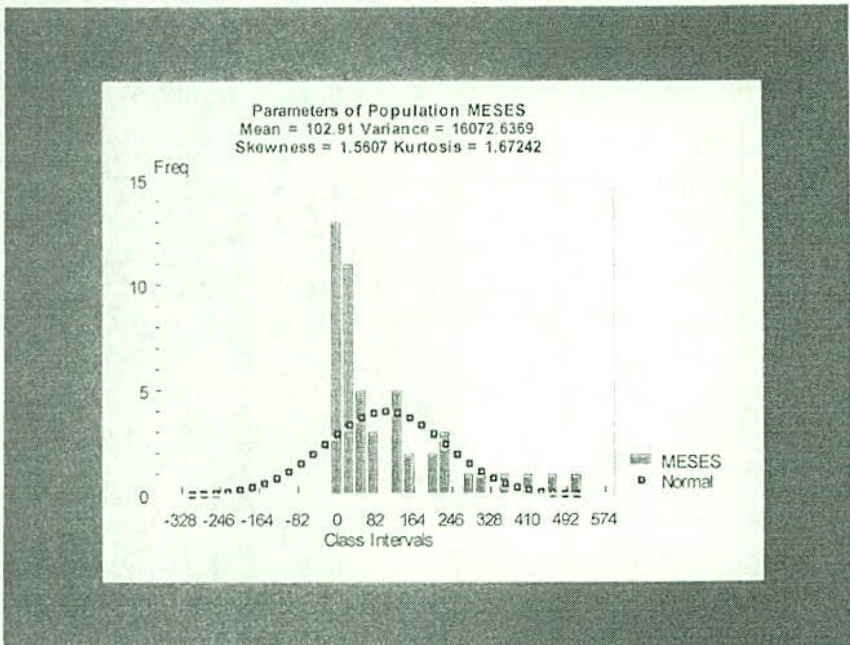
Gráfica No. 1: Pacientes Incluidos en el estudio de acuerdo al género.



Gráfica No. 2: Distribución normal de la edad por clases

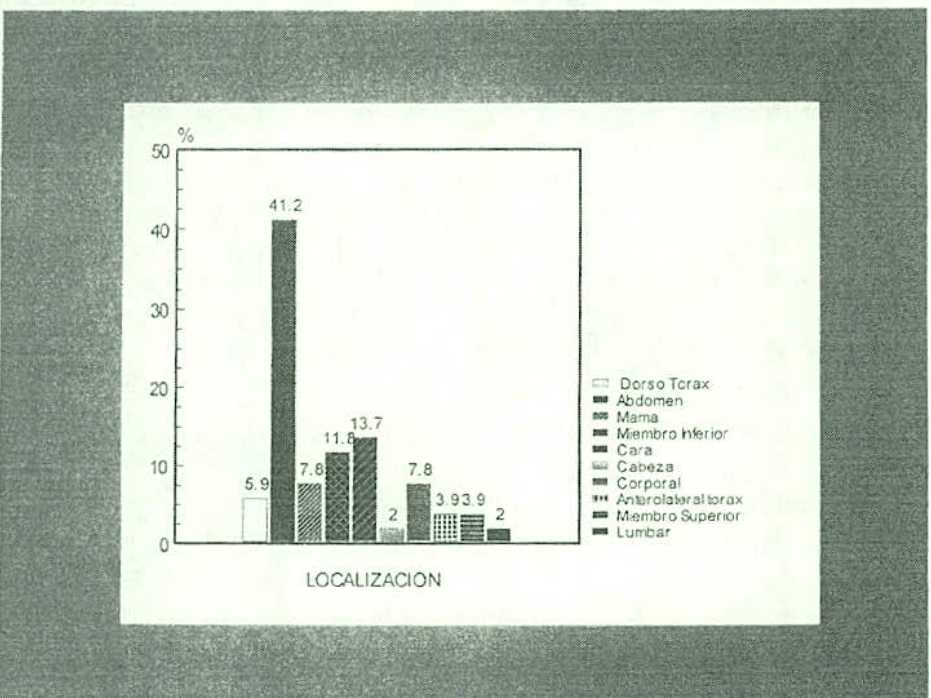
Los meses de evolución de la aparición de la cicatriz tuvo límites de 2 a 500 meses con un promedio de 102.91 ± 18.11 meses y una mediana de 41.5 meses. (Gráfica No. 3)

131
111



Gráfica No. 3: Tiempo de evolución de la cicatriz previo al tratamiento

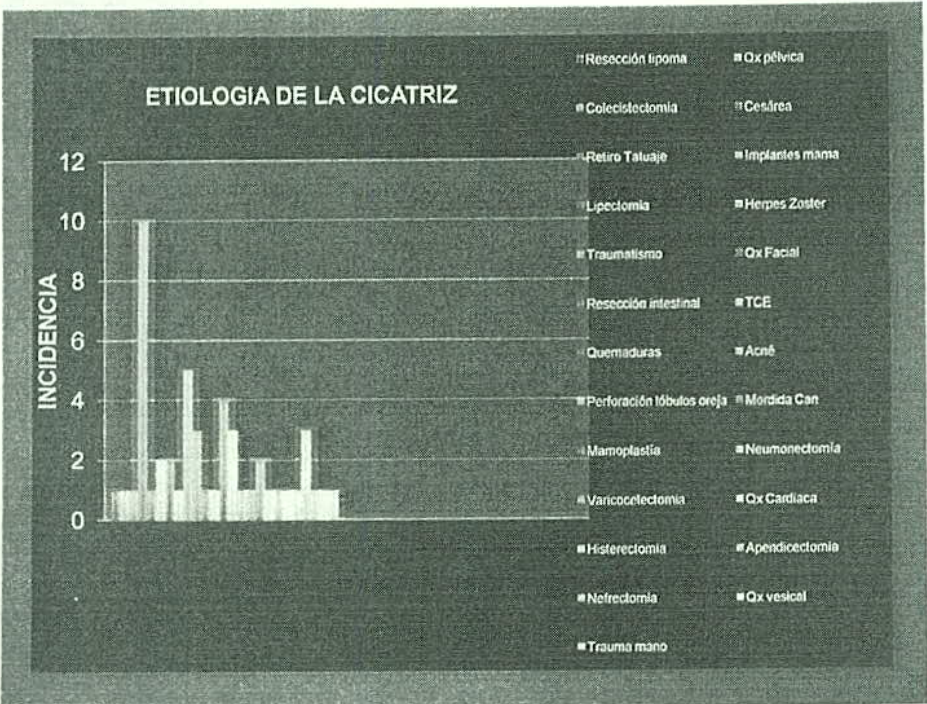
La localización de las diversas cicatrices fueron muy variadas y se observan en la Gráfica No. 4 siendo la más frecuente de ellas en el abdomen en el 41.2% de los casos seguido de la cara con 13.7%.



Gráfica No. 4: Localización de la cicatriz

132/112

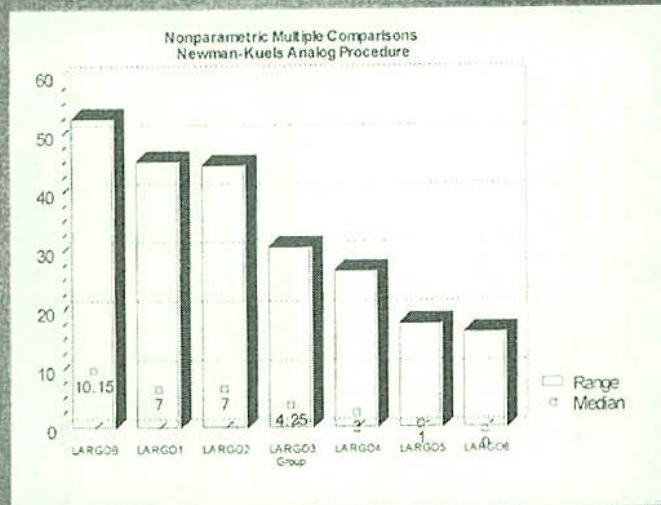
En la denominación corporal se incluyeron exclusivamente a los pacientes con quemaduras en las que prácticamente todos los pacientes presentaban lesiones en cara, tórax y miembros superior e inferior. La etiología de las diferentes cicatrices se observa en la Gráfica No. 5 en donde se señalan las diversas causas de los pacientes que fueron reclutados.



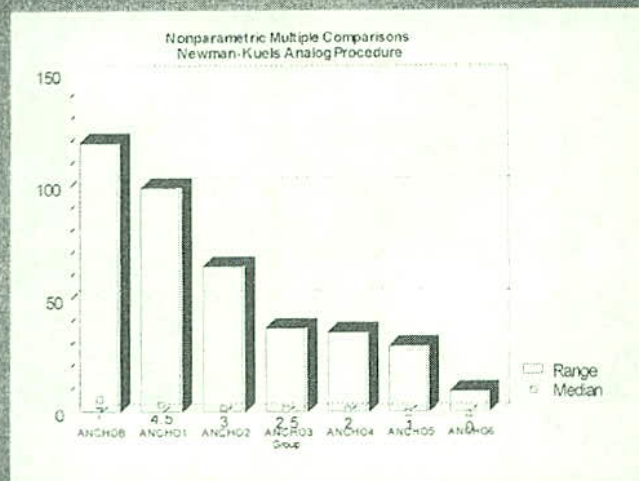
Gráfica No. 5: Etiología de la cicatrización. Se reclutaron al azar y se observan mas casos de cesárea y traumatismos.

En la Gráfica No. 6, 7 y 8 se observa el análisis estadístico de la mediana y los rangos de la longitud (largo), ancho y altura de la cicatriz en donde se señala en forma clara que en los valores comparados del nivel basal contra los valores mensuales existe una diferencia estadísticamente significativa hacia la disminución del tamaño de las mismas.

13/3 13

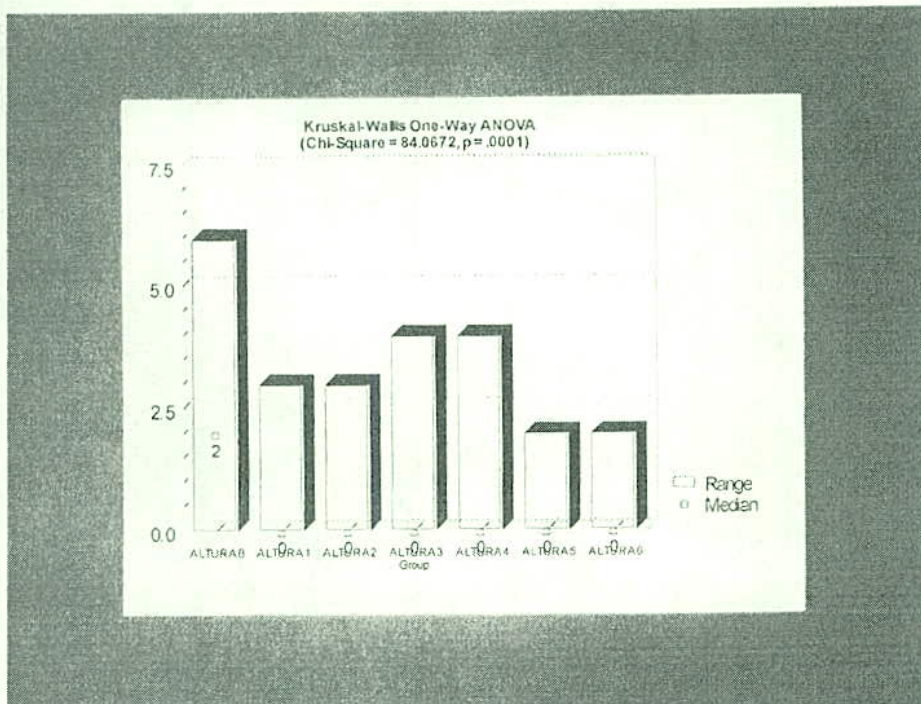


Gráfica No. 6: Comparación de la evolución mensual de el rango y mediana del Largo de las cicatrices



Gráfica No. 7: Comparación de la evolución mensual de el rango y mediana del Ancho de las cicatrices

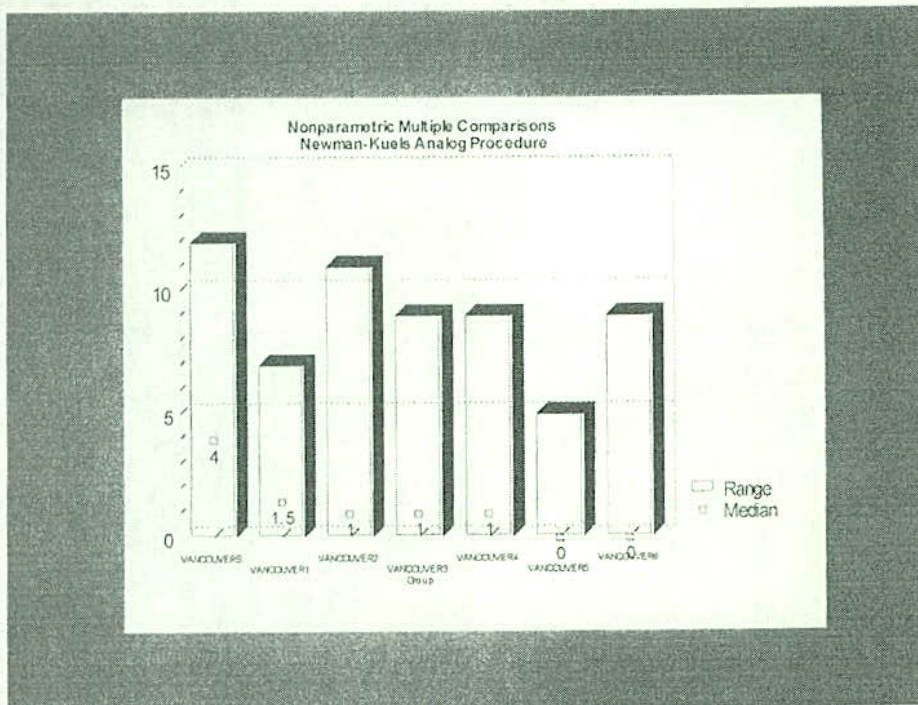
13/4
114



Gráfica No. 8: Comparación de la evolución mensual de el rango y mediana de la Altura de las cicatrices

Los valores de la Escala de Vancouver se observan en la Gráfica No. 9 y se puede ver la mejoría del puntaje de los niveles basales hasta el término de los seis meses de seguimiento.

135
115

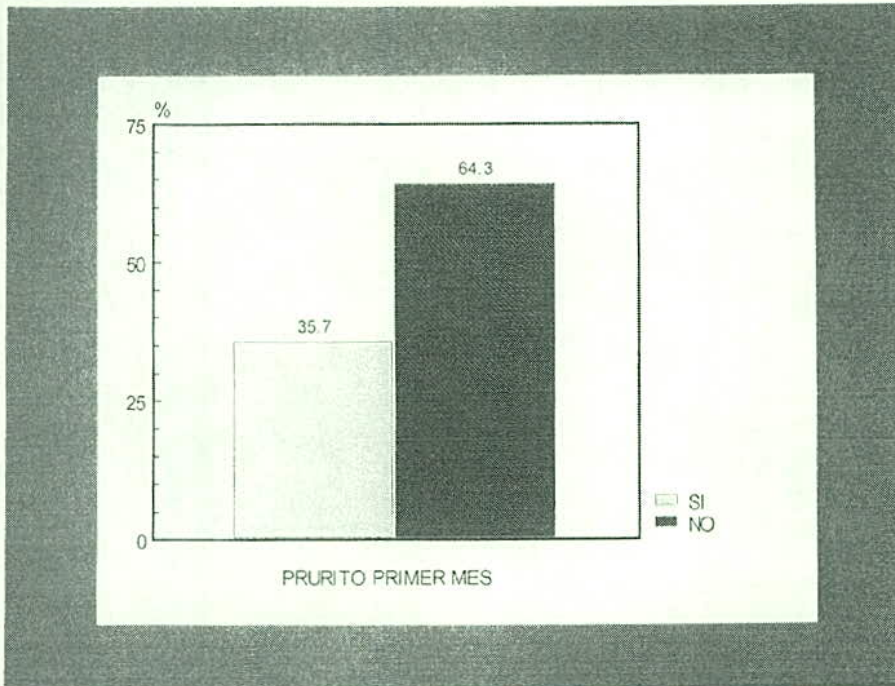


Gráfica No. 9: Comparación de la evolución mensual de el rango y mediana de la evaluación de las cicatrices con la Escala de Vancouver.

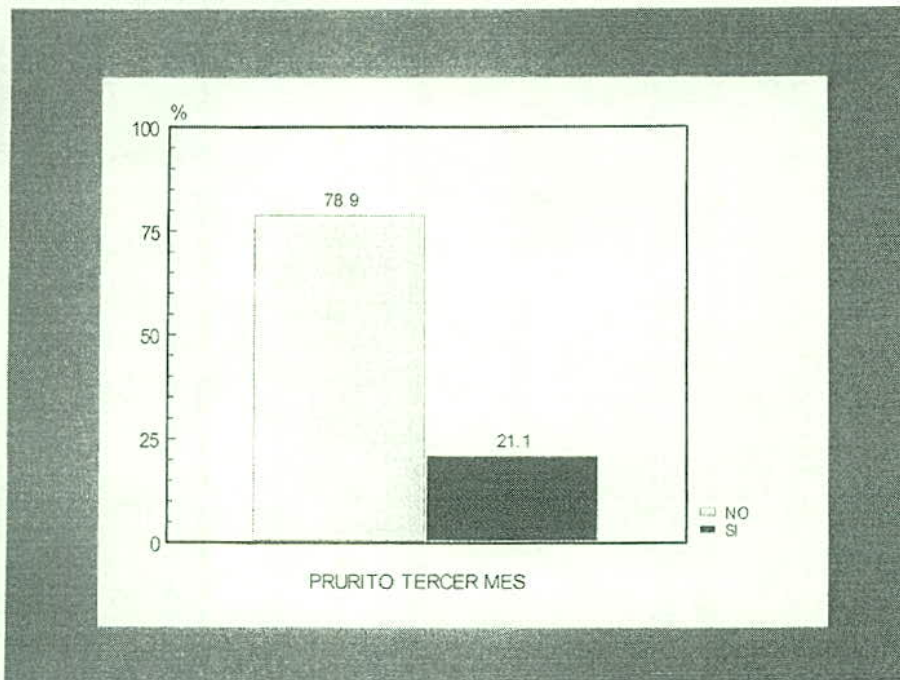
Los eventos adversos no serios fueron; el prurito, el ardor y el eritema en el área cicatrizal postaplicación del Kitoscell.

En las Gráficas No. 10, 11 y 12 se observa la frecuencia del prurito al primero, tercero y sexto meses y se puede ver que disminuyó considerablemente después del primer mes.

138
118

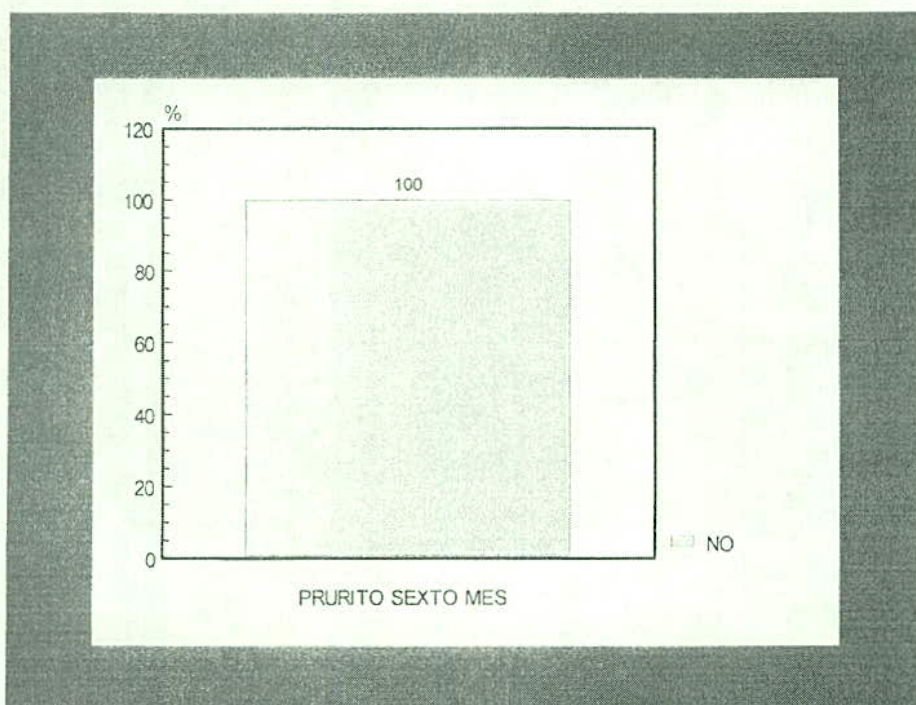


Gráfica No. 10: Presencia de prurito al primer mes de tratamiento, 35.7% de los casos refirieron prurito leve al primer mes de aplicación del fármaco.



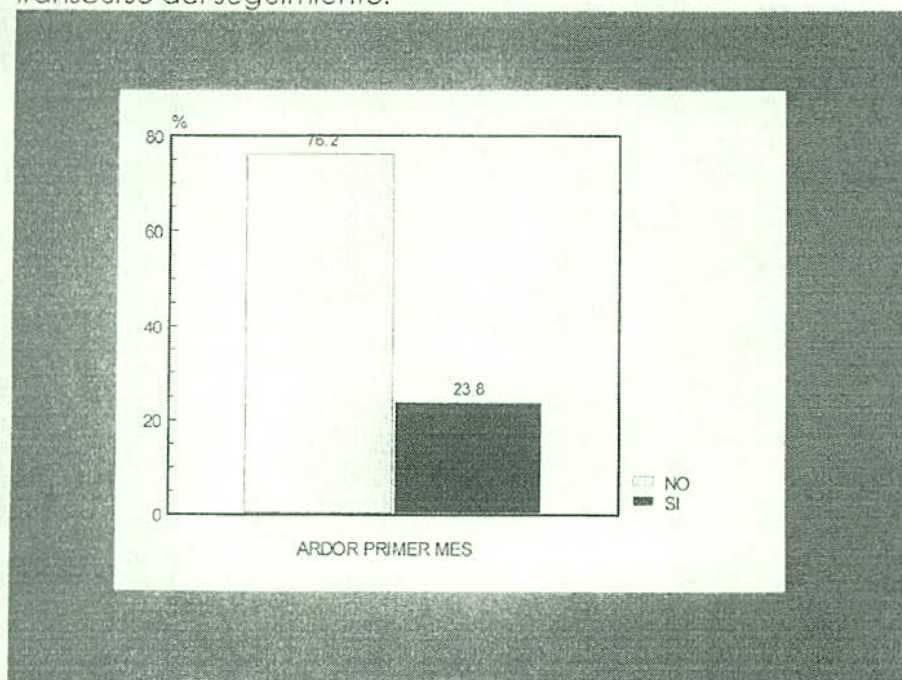
Gráfica No. 11: Presencia de prurito al tercer mes de tratamiento, mostrando una disminución al 21 %, siendo prurito leve solamente.

137 117



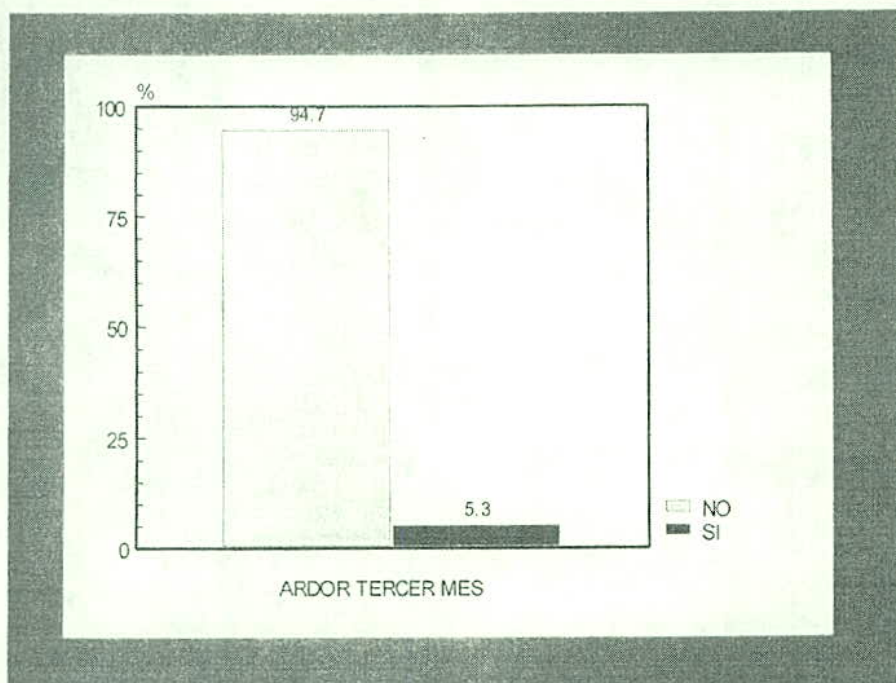
Gráfica No. 12: Presencia de prurito al sexto mes de tratamiento, mostrando que en el 100% de los casos desapareció el prurito inicial.

El ardor que refirieron los pacientes se demuestra en las Gráficas No. 13, 14 y 15 al primero, tercero y sexto meses. Se observa la disminución del síntoma en el transcurso del seguimiento.

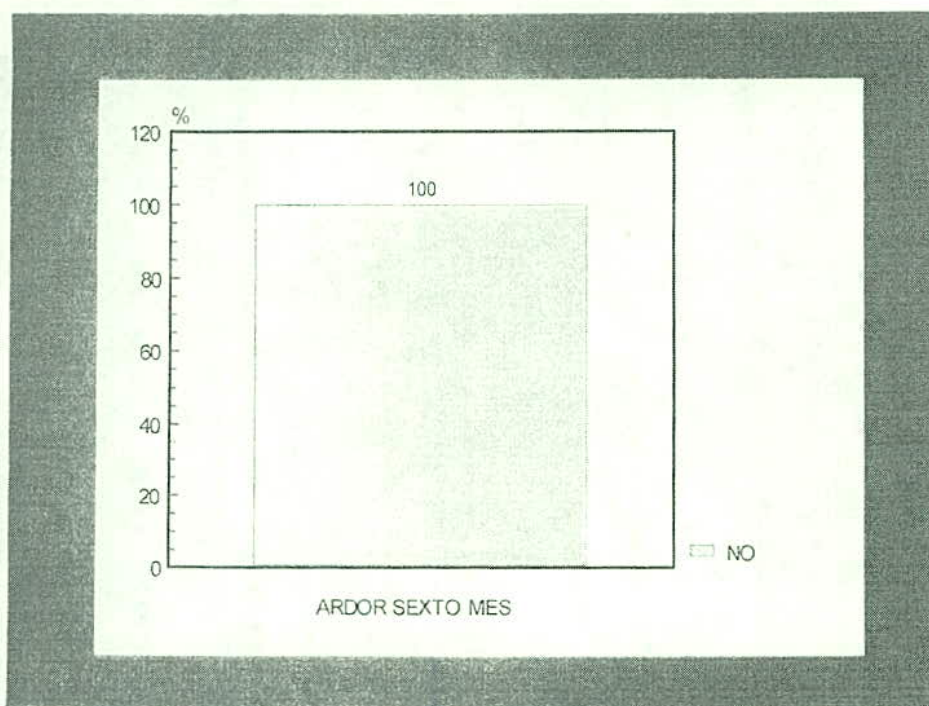


Gráfica No. 13: Presencia de ardor al primer mes de tratamiento, 23% de los pacientes refirieron ardor leve a moderado.

138₁₁₈



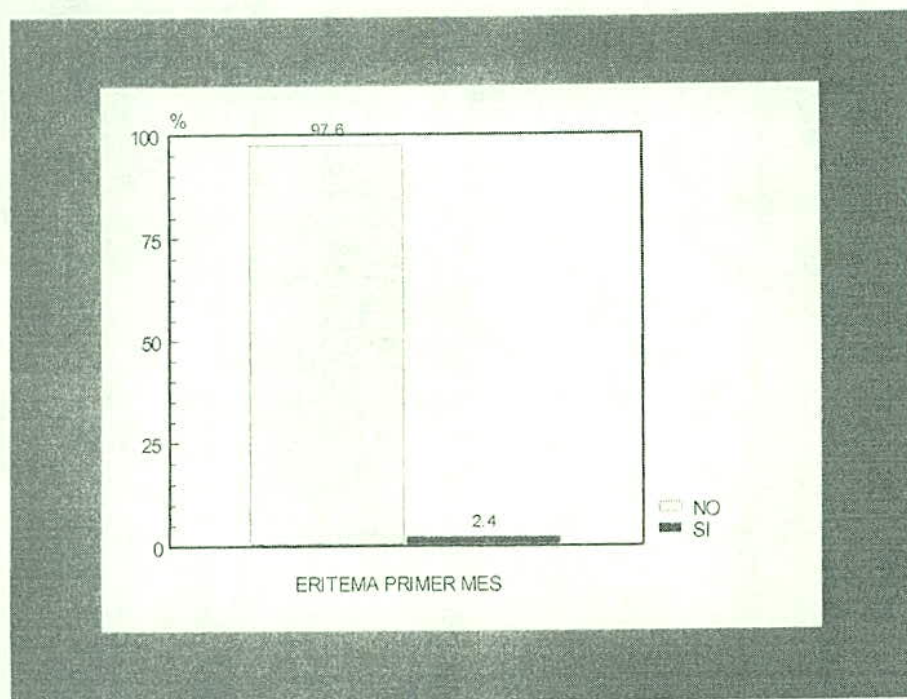
Gráfica No. 14: Presencia de ardor al tercer mes de tratamiento, el ardor disminuyó al 5%.



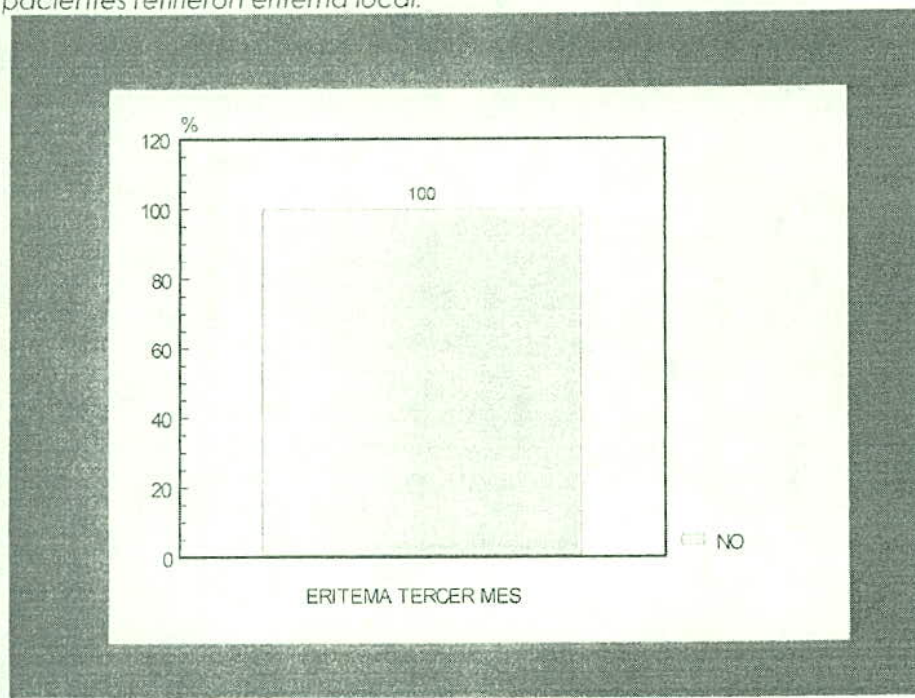
Gráfica No. 15: Presencia de ardor al sexto mes de tratamiento, en todos los pacientes desapareció el ardor en este periodo.

139/119

El eritema local se presentó como evento adverso leve el cual después del primer mes también desapareció totalmente como se muestra en las Gráficas No. 16, 17 y 18.

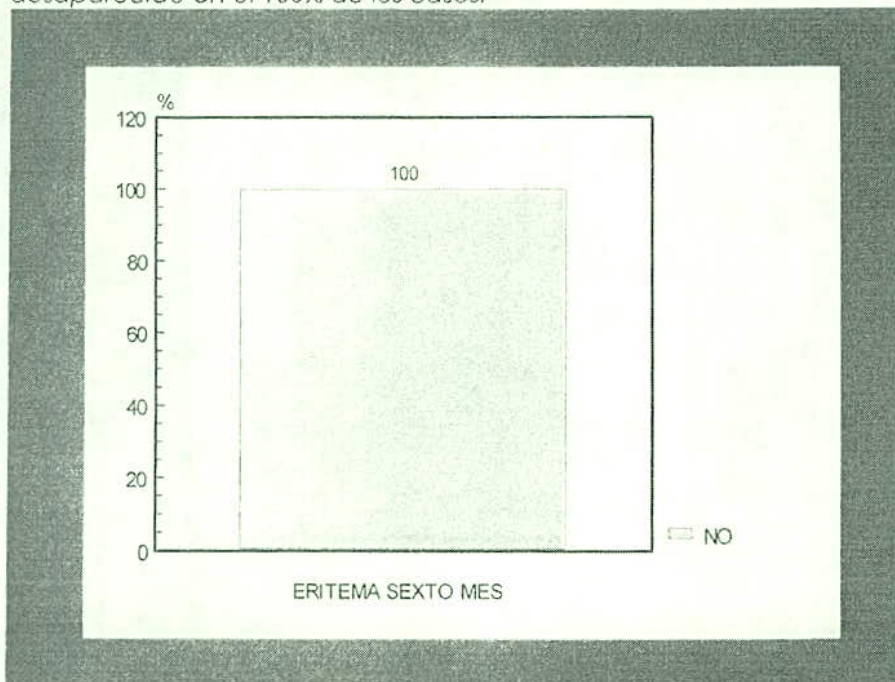


Gráfica No. 16: Presencia de eritema al primer mes de tratamiento, sólo el 2% de los pacientes refirieron eritema local.



140/20

Gráfica No. 17: Presencia de eritema al tercer mes de tratamiento, el eritema local había desaparecido en el 100% de los casos.



Gráfica No. 18: Presencia de eritema al sexto mes de tratamiento, no se presentó eritema local de nuevo desde la evaluación al tercer mes hasta el sexto mes de seguimiento, por lo que no hubo recurrencia del síntoma.

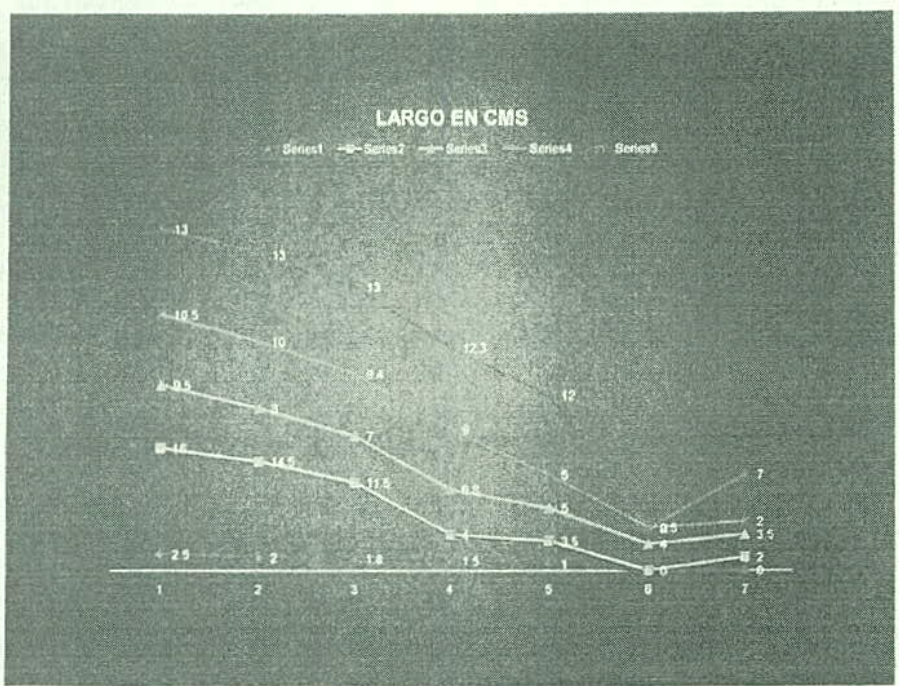
En las gráficas siguientes se presentan todos los casos [los cincuenta pacientes], desde el nivel basal, hasta el sexto mes de seguimiento, las mediciones de longitud, ancho, altura y puntaje de la Escala de Vancouver. Puede apreciarse la disminución, en los cincuenta casos de las tres variables, así como el puntaje de la Escala de Vancouver.

En las graficas 19 a la 28 se muestra la evolución de todos los pacientes para la variable Largo de la cicatriz, en los casos donde se puede evaluar este parámetro.

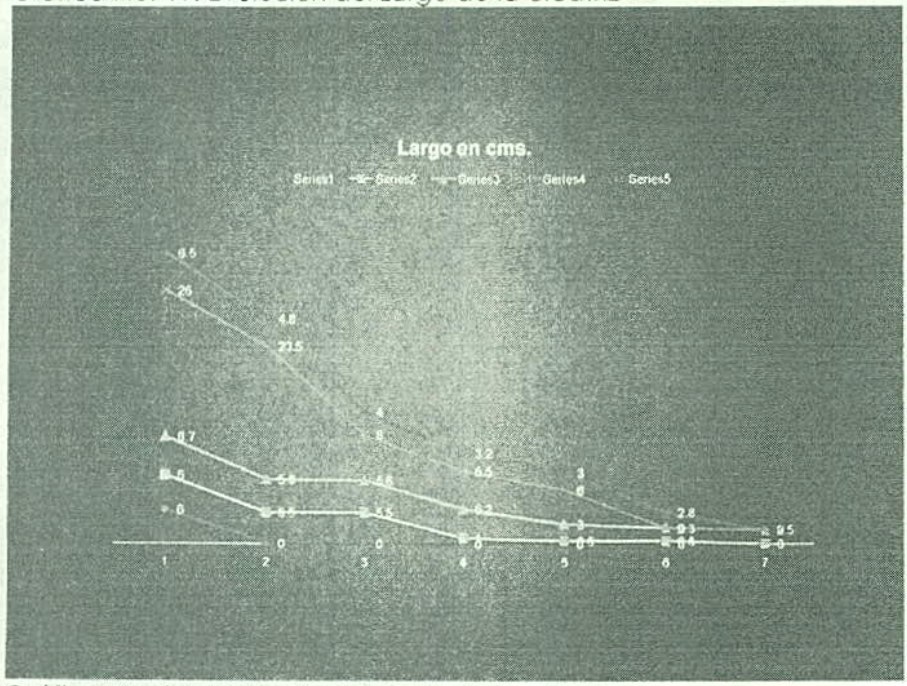
En las graficas 29 a la 34 se muestra la evolución de todos los pacientes para la variable Largo de la cicatriz, en los casos donde se puede evaluar este parámetro.

En las graficas 35 a la 38 se muestra la evolución de todos los pacientes en la variable Altura de la cicatriz, en los casos donde se puede evaluar este parámetro y en las graficas 39 a 42 se muestra la evolución de la escala de Vancouver para todos los pacientes incluidos en el estudio.

14/12

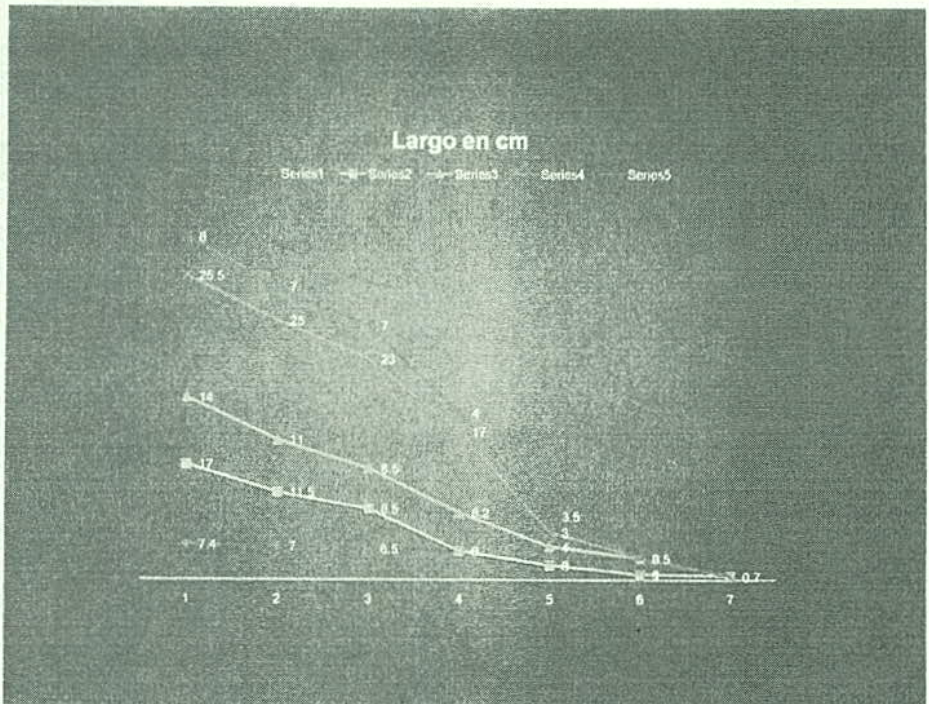


Gráfica No. 19: Evolución del Largo de la cicatriz

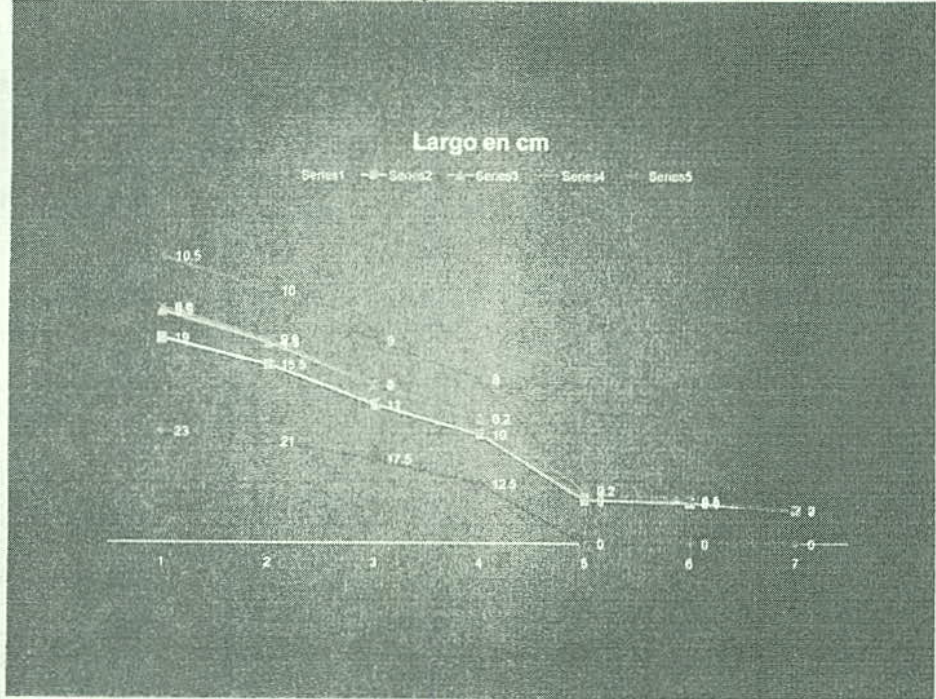


Gráfica No. 20: Evolución del Largo de la cicatriz

142,22



Gráfica No. 21: Evolución del Largo de la cicatriz



Gráfica No. 22: Evolución del Largo de la cicatriz

Form 3. Conflict of Interest Disclosure statement by an Author of a manuscript submitted to *Plastic and Reconstructive Surgery*

I (We) Juan Armendariz-Beranda have submitted for publication in *Plastic and Reconstructive Surgery* a manuscript entitled:

A pilot study with KistoscellTM in the treatment of keloids and hypertrophic scars caused by burns in pediatric patients. I (We) hereby certify, that

No financial support or benefits have been received by me or any co-author, by any member of my (our) immediate family or any individual or entity with whom or with which I (we) have a relationship from any commercial source which is related directly or indirectly to the scientific work which is reported on in the article except as described below.

I (we) understand an example of such a financial interest would be a consulting relationship or stock interest in any business entity which is included in the subject matter of the manuscript or which sells a product relating to the subject matter of the manuscript.

In addition to filling out and signing this declaration, I acknowledge that I (we) also make complete disclosure in the manuscript itself, stating all sources of funds that have supported this work and also a statement of financial interest, if any. Each author on the manuscript has disclosed any commercial association or financial disclosure that might pose a conflict of interest with information presented in this manuscript. If the authors have no financial interest or commercial association with any of the subject matter or products mentioned in our manuscript, that too will be indicated. I (we) hereby agree that such disclosure(s) will be printed with the manuscript if it is accepted.

Furthermore, I (we) understand that potential sanctions may be imposed by *Plastic and Reconstructive Surgery* for violation of this complete disclosure policy. I (we) understand that potential disciplinary actions may include warning letters, refusal to publish an article in question, retraction of a published paper, notification to our primary institution, and/or exclusion from publication in *Plastic and Reconstructive Surgery* for a specified time frame.

The corresponding author has the obligation of having any and all co-authors sign this form and date his or her signature.

Signature and Date

Signature and Date

Signature and Date

1 G G
124

*Cover Letter

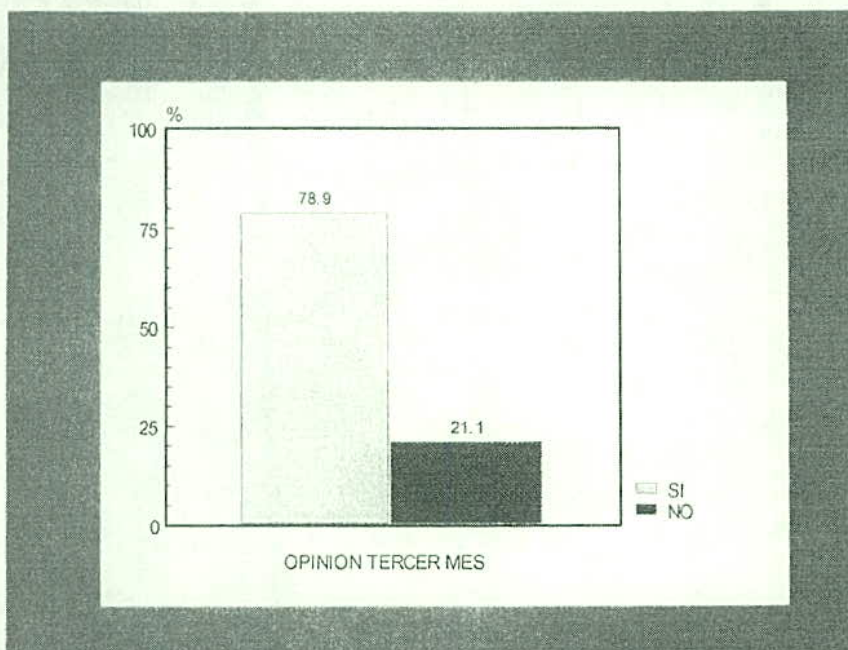
Rod J. Rohrich, M.D.
Editor-in-Chief
Plastic and Reconstructive Surgery®
UT Southwestern Medical Center
5909 Harry Hines Blvd., HD1.544
Dallas, TX 75235-8820
Tel.: 214-645-7790
Fax: 214-645-7791
e-mail: rjeditor_prs@plasticsurgery.org

Dear Dr. Rohrich:

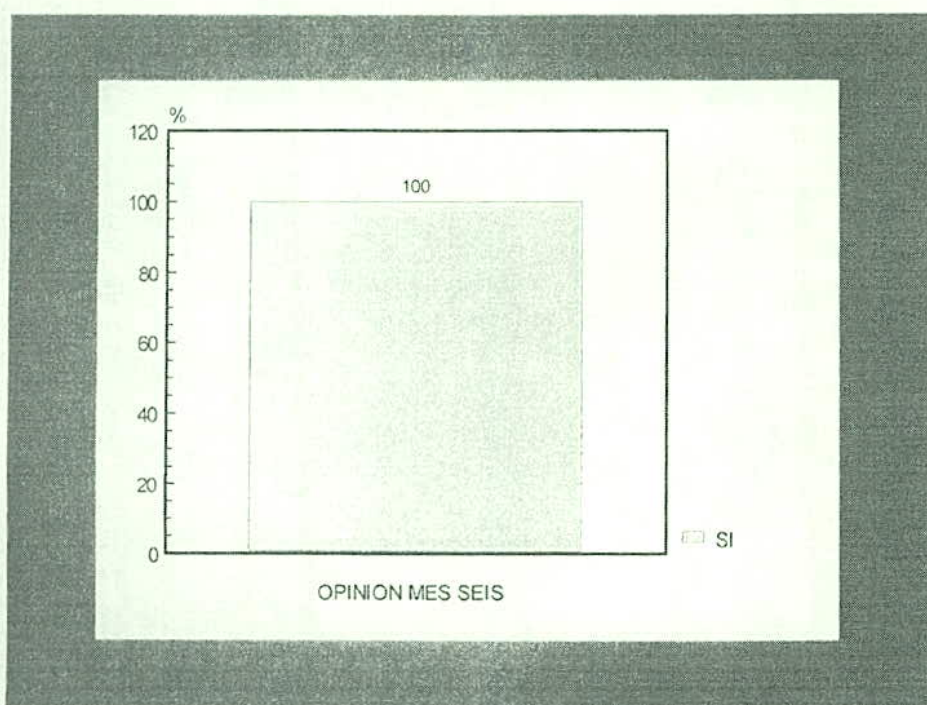
Enclosed please find our submitted manuscript entitled "A PILOT STUDY WITH KITOSCELL™ IN THE TREATMENT OF KELOIDS AND HYPERTROPHIC SCARS CAUSED BY BURNS IN PEDIATRIC PATIENTS" by Armendariz-Borunda and collaborators to be considered for publication in your prestigious Journal. We believe this manuscript contains clinical information that can be of interest for your readers. Should you need more information regarding this issue please do not hesitate to contact me.

Dr. Juan Armendariz-Borunda
Head, Department of Molecular Biology and Genomics,
CUCS, University of Guadalajara, Apdo. Postal 2-123,
Guadalajara, Jal. Mexico , 44281

145
125



Gráfica No. 44: Encuesta de opinión del paciente sobre la evolución de la cicatriz, el 80% refirieron mejoría en el tamaño del proceso cicatrizal al tercer mes de tratamiento.



Gráfica No. 45: Encuesta de opinión del paciente sobre la evolución de la cicatriz, al término del sexto mes la totalidad de los pacientes observaron disminución de la cicatriz.

148
126

En las siguientes fotografías se muestra el efecto importante que se obtuvo en algunos de los pacientes que fueron sometidos al estudio con Kitoscell.

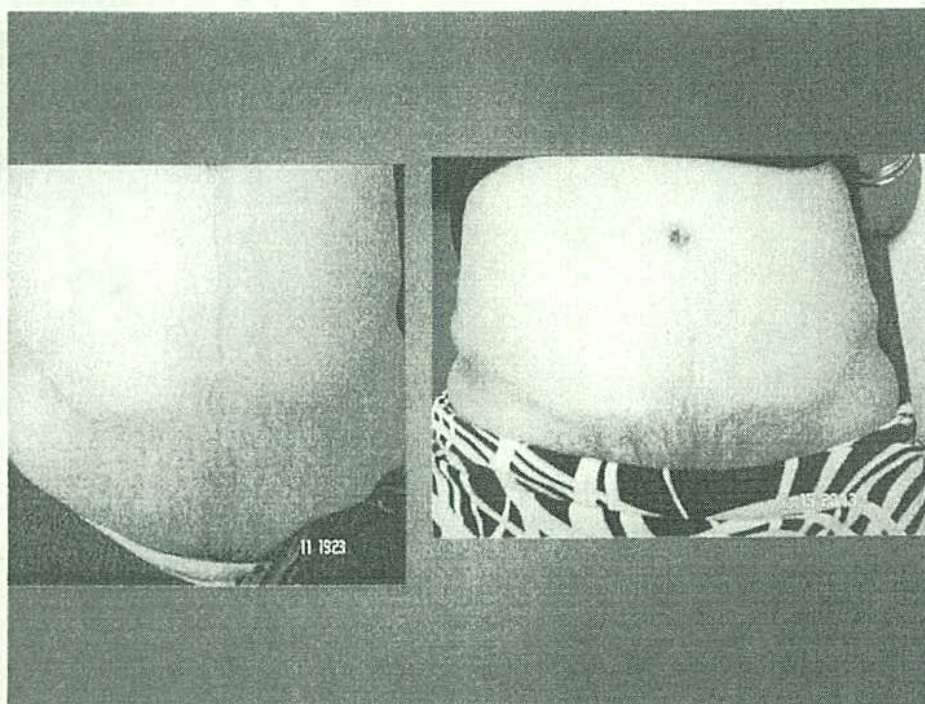


Foto No. 1: Lipectomia abdominal. Basal y 6° mes

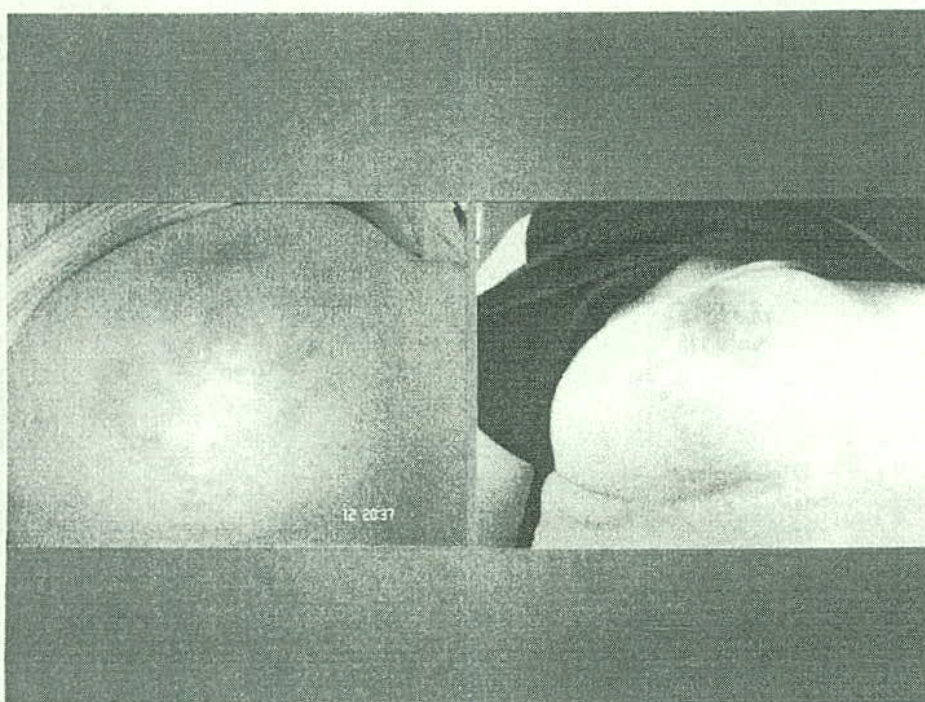


Foto No. 2: Mastoplastia: Primero y sexto mes

147
127

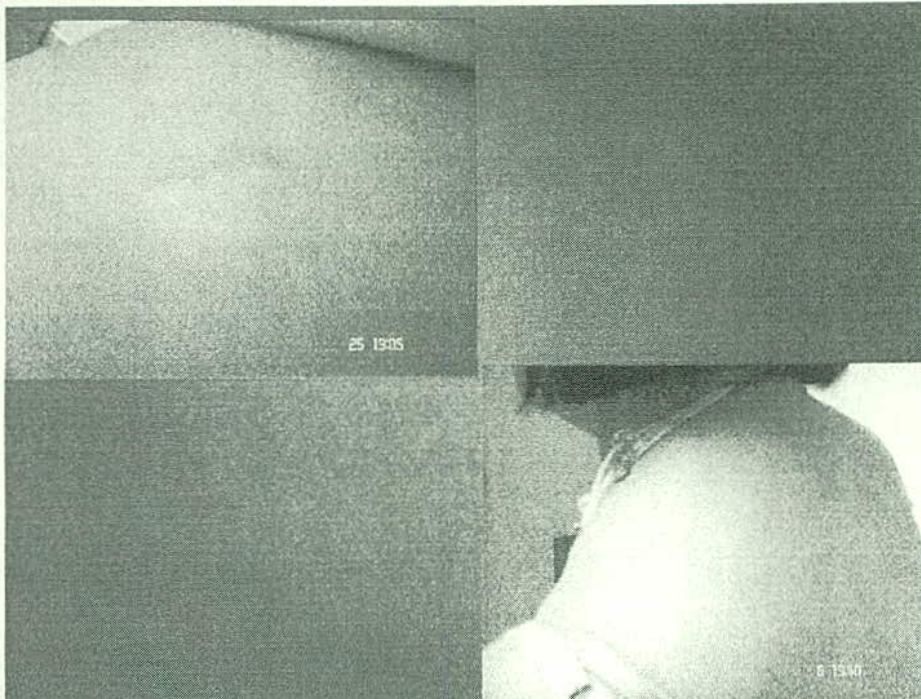


Foto No. 3: Resección de lipoma dorso de tórax. Basal y 6° mes

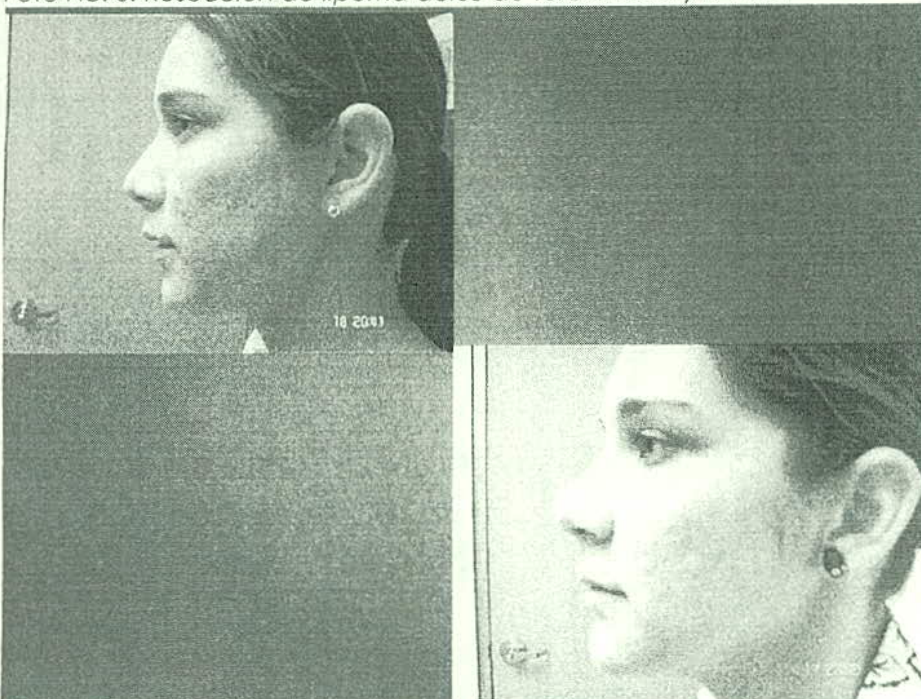


Foto No.4; Acné severo. Basal y 5° mes

148, 128

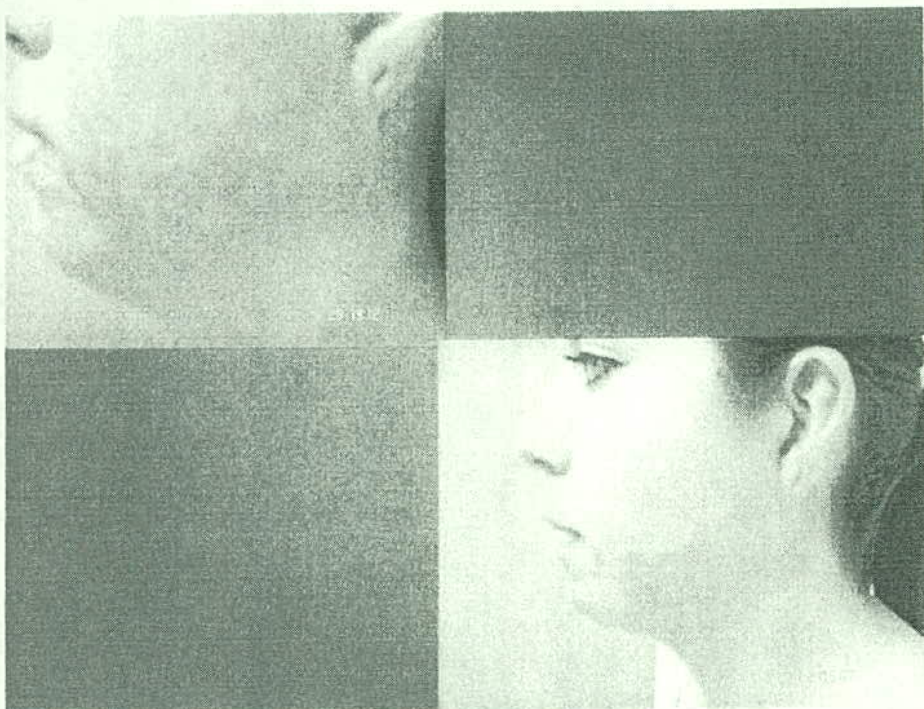


Foto No. 5: Quemaduras severas faciales. Basal y 6º mes



Foto No. 6: Quemaduras severas faciales

16/9/09

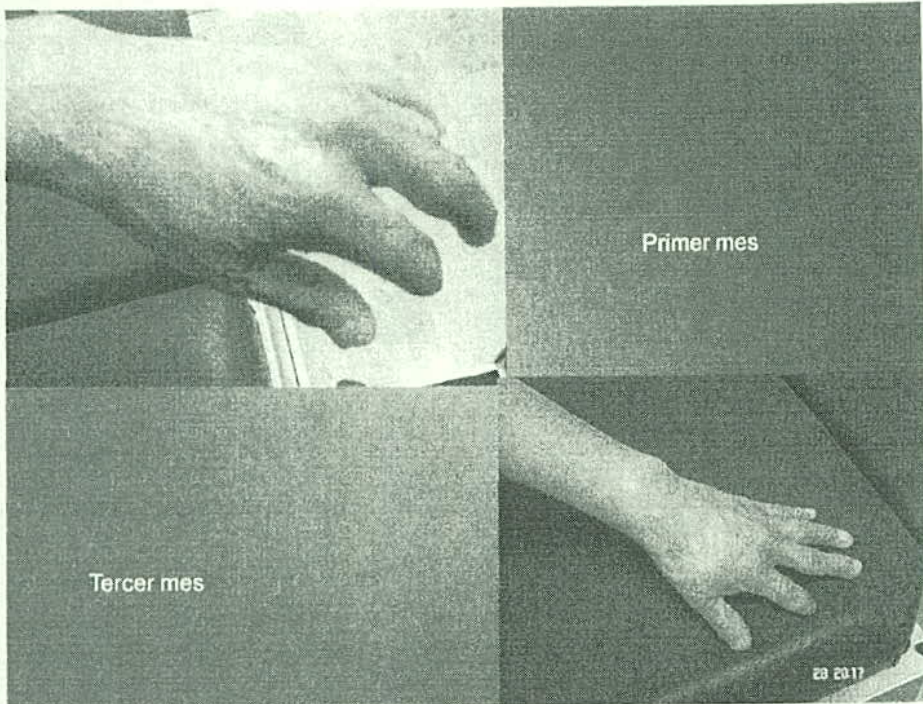


Foto No 7: Quemaduras severas corporales. Basal y tercer mes.



Foto No. 8: Traumatismo facial en la región superciliar. Basal y 6° mes.

15030

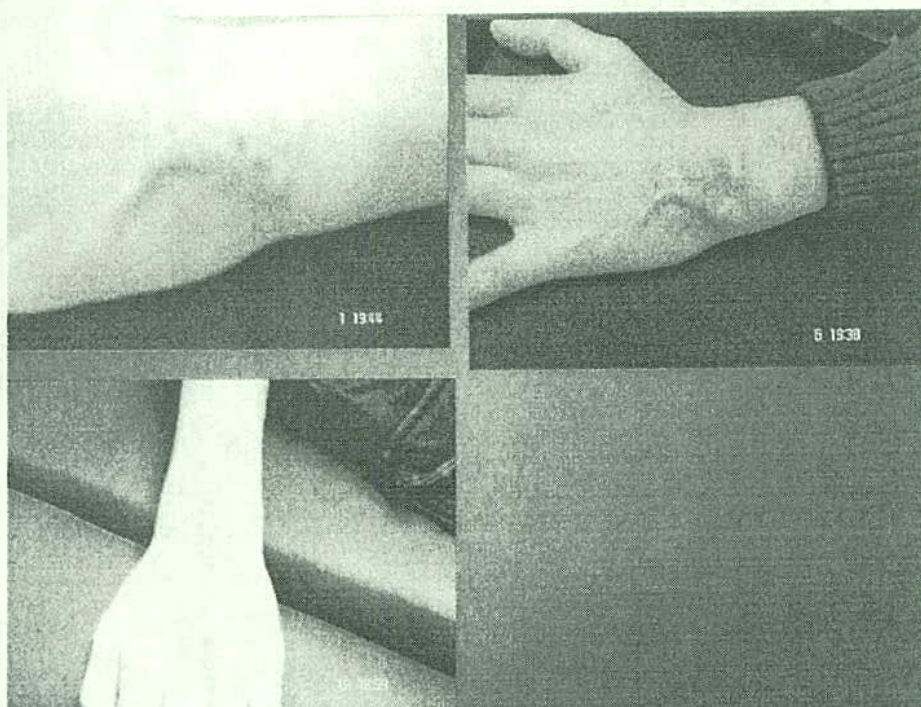


Foto No. 9: Traumatismo por herida cortante. Basal, primero y quinto mes

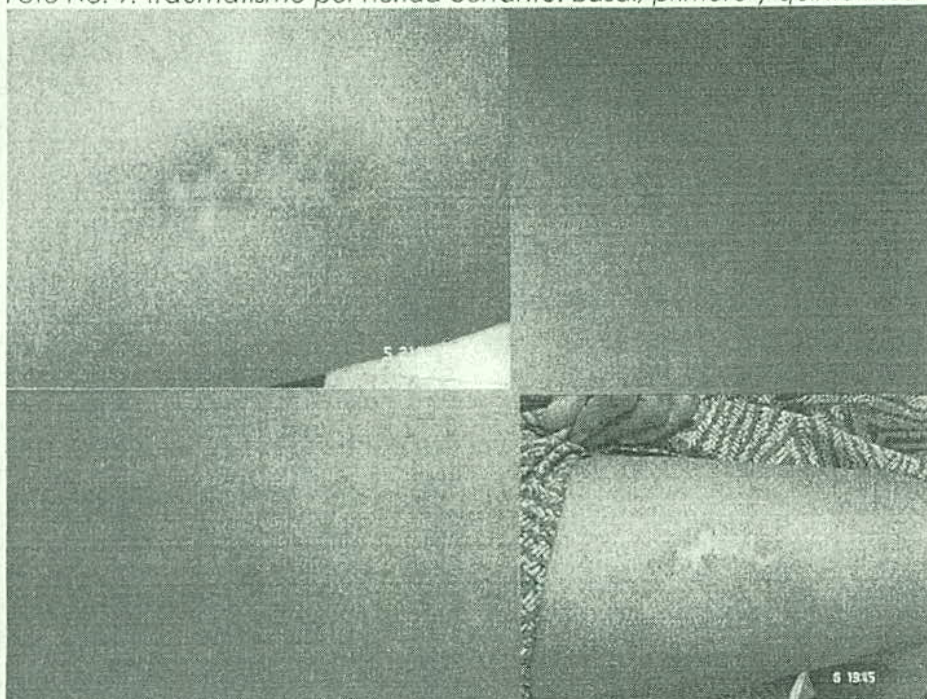


Foto No. 10: Mordedura de perro. Basal y 2º mes. Esta paciente presentó urticaria por lo que se suspendió definitivamente el tratamiento.

15/131

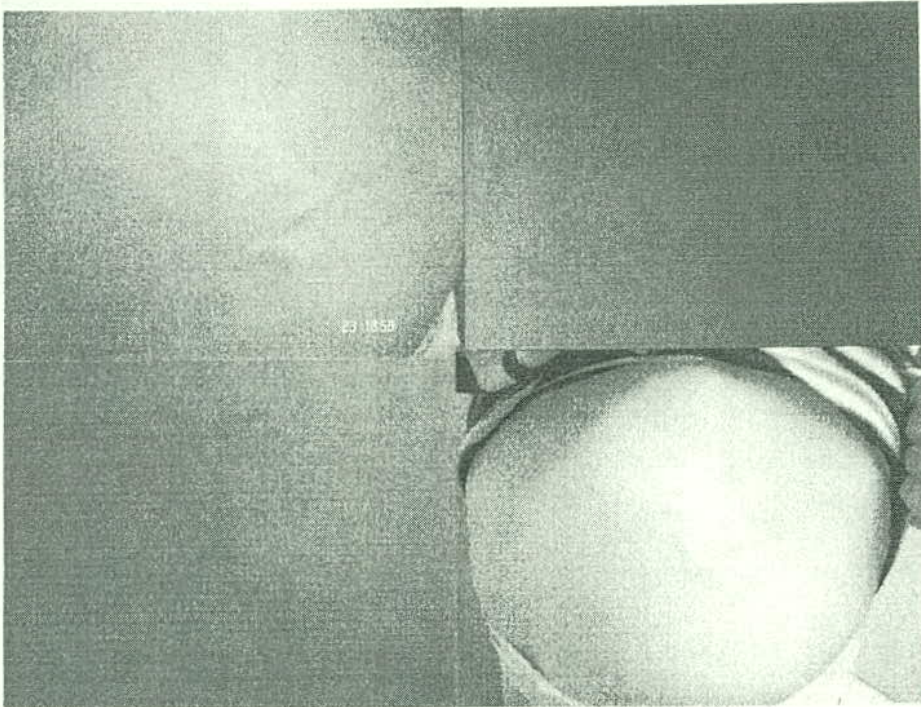
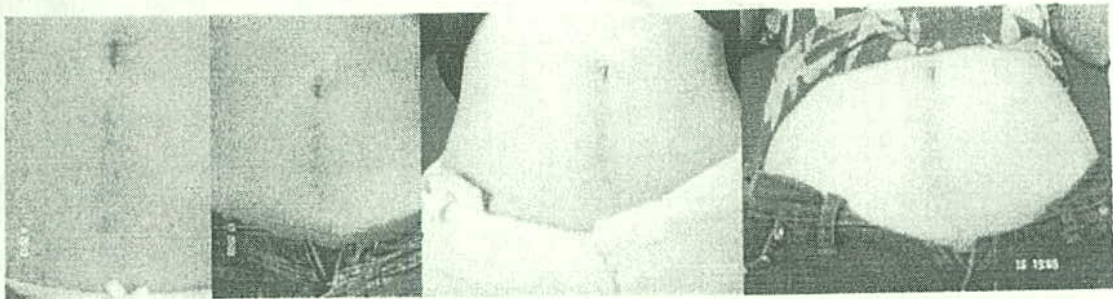


Foto No. 11: Resección de tatuaje del dorso del tórax. Basal y 6° mes



Foto No. 12: Acné severo. Basal y 6° mes.

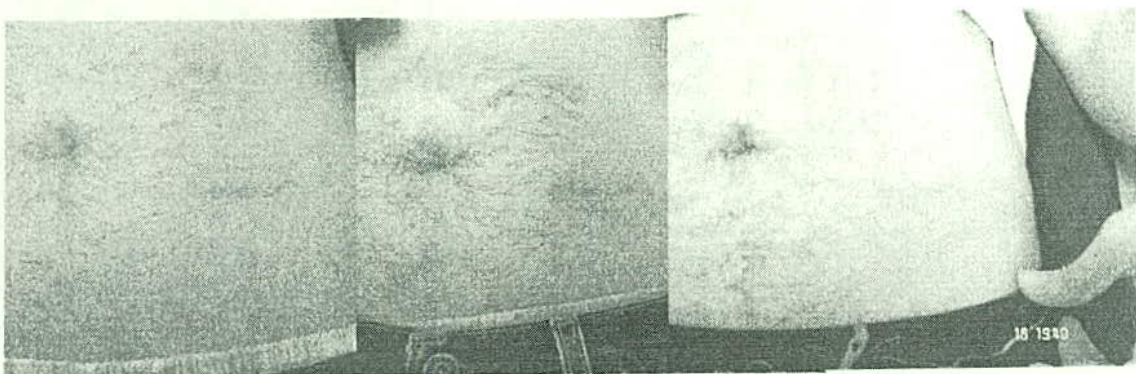
152 132



Paciente de 24 años de edad, con cicatriz secundarias a cesárea, 1 año de evolución al inicio del tratamiento.

- a) Cicatriz en región abdominal antes del tratamiento
- b) 4 semanas después del tratamiento con Kitoscell
- c) 12 semanas después del tratamiento con Kitoscell
- d) 20 semanas después del tratamiento con Kitoscell

Cortesía Dr. Federico Juárez, Servicio de Cirugía, Hospital Angeles de Torreon.

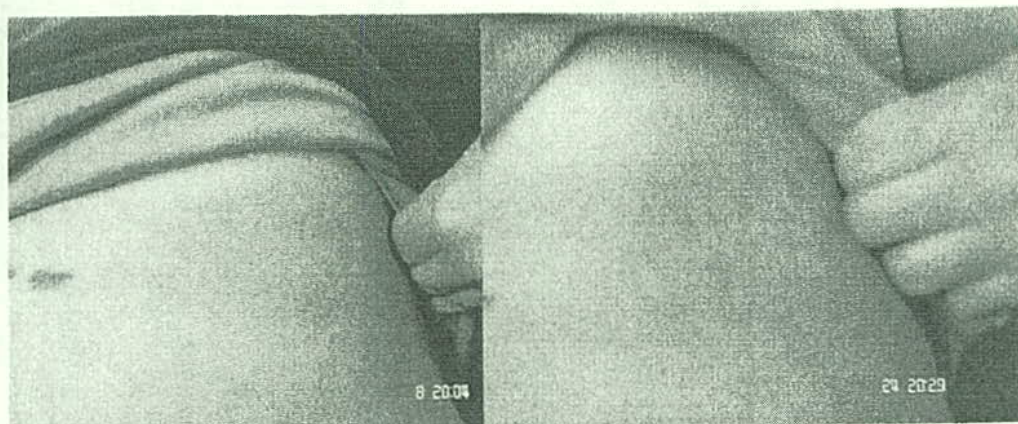


Paciente de 32 años de edad, con cicatriz post-quirúrgica, 2 año de evolución al inicio del tratamiento.

- a) Cicatriz en región abdominal antes del tratamiento
- b) 8 semanas después del tratamiento con Kitoscell
- c) 16 semanas después del tratamiento con Kitoscell

Cortesía Dr. Federico Juárez, Servicio de Cirugía, Hospital Angeles de Torreon.

153 153



Paciente de 33 años de edad, con cicatriz post-quirúrgica, 2 año de evolución al inicio del tratamiento.

- a) Cicatriz en región infra mamaria antes del tratamiento
- b) 12 semanas después del tratamiento con Kitoscell

Cortesía Dr. Federico Juárez, Servicio de Cirugía, Hospital Angeles de Torreón.



Paciente de 38 años de edad, con cicatriz post-traumática, 5 año de evolución al inicio del tratamiento.

- a) Cicatriz en región parietal antes del tratamiento
- b) 12 semanas después del tratamiento con Kitoscell
- c) 24 semanas después del tratamiento con Kitoscell

Cortesía Dr. Federico Juárez, Servicio de Cirugía, Hospital Angeles de Torreón.

Discusión y Conclusiones de los Resultados del Hospital Angeles de Torreón, Coah.

Se estudiaron 50 pacientes que se evaluaron durante 6 meses posteriores a la administración de Kitoscell, con cicatrices de diferentes etiologías. La media de evolución de las cicatrices fue de 102 meses, sin embargo, la mediana fue de 41 meses, por lo que eran la mayoría cicatrices antiguas bien establecidas con gran proceso fibroso, debido a ello el manejo de las cicatrices era difícil.

La edad promedio de los pacientes cae dentro de la tercera década de la vida, por lo que eran pacientes jóvenes en su mayoría.

Los resultados obtenidos en las mediciones demostraron prácticamente en todos ellos disminución importante de todas las variables, como longitud, anchura y altura del proceso cicatrizal, siendo muy notable el resultado desde el primer mes. Ya que en que todas las cicatrices disminuyeron en sus dimensiones y la opinión de los pacientes correlacionaba directamente con la evaluación métrica en el 50% de los casos, sin que ellos las midieran. La disminución de la Escala de Vancouver fue también notoria, sin embargo, la elevación que se observa en los parámetros que evalúa la escala de Vancouver presentados en la Gráfica No. 9, es debido a la existencia de cambios de color, motivados por el mismo fármaco que finalmente desaparecieron al final del estudio. La comparación de la evaluación con la escala de Vancouver en la etapa basal contra el sexto mes es indudable.

En todas las gráficas de mediciones, se observa en todos los pacientes grados variables de disminución en las dimensiones medidas y al final del seguimiento, el 70% de las cicatrices desaparecieron totalmente.

Como se observa en las fotografías de los pacientes el dato mas importante y rápido que se presenta es la desaparición de la pigmentación anormal o bien la disminución en la coloración, lo que inmediatamente se refleja en una mejora aparente de la cicatriz patológica.

Aunque todas las mediciones se modificaron durante el transcurso del estudio, la altura disminuyó más rápidamente, junto con sensación por parte del paciente de que el área de la cicatriz se hacía más lisa y tersa, ya que las irregularidades tendían a desaparecer a la palpación.

La vascularización y el eritema condicionados por el proceso cicatrizal también disminuyeron, evidenciado objetivamente la disminución del proceso inflamatorio y fibrótico.

155
135

Fueron notables los cambios en pacientes con quemaduras y con acné independientemente del tiempo que se presentaron las cicatrices.

La mayor parte de los eventos adversos fueron leves, siendo el prurito, ardor ligero y eritema ligeros los síntomas que se presentaron, no hubo necesidad de suspender el medicamento, con excepción de 2 casos, que presentaron urticaria (que consideramos como efecto adverso severo), y se tuvo el temor de reiniciarlos por la probabilidad de un proceso alérgico grave.

Sin embargo, los eventos adversos leves desaparecieron en su totalidad prácticamente al tercer mes y no hubo recurrencia de ellos.

Se observó que en procesos cicatrizales gruesos (grandes dimensiones y alturas), el medicamento tiene un efecto más lento pero su eficacia es la misma, ya que seguramente requerirán de un tiempo mayor de administración para la desaparición completa.

En todos los casos se tuvo la descamación en el sitio de la cicatriz que probablemente fue lo que condicionaba el prurito y ardor leves, y en los casos en que se disminuyó la dosis, se autorizó al paciente a que se humidificara la cicatriz con alguna crema humectante después de dos horas de la aplicación del fármaco, con esto hubo un alivio de los síntomas.

La opinión de los pacientes fue muy clara, ya que prácticamente al final del estudio, todos ellos concluyeron que hubo un cambio notorio, ya sea con la desaparición total o parcial de la cicatriz.

En conclusión Kitoscell demostró con estos resultados, eficacia y seguridad adecuadas, por lo que es útil para la utilización en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas y queloides. Incluso podemos creer que en casos de cicatrices no patológicas, puede tener una mayor eficacia con la desaparición completa en un período más corto de tiempo.

156
136
(28)

Editorial Manager(tm) for Plastic and Reconstructive Surgery
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: A PILOT STUDY WITH KITOSCELL™ IN THE TREATMENT OF KELOIDS AND HYPERTROPHIC SCARS CAUSED BY BURNS IN PEDIATRIC PATIENTS

Article Type: Original Article

Keywords: Pirfenidone; Kitoscell; Scar Regression; Vancouver Scale; Burn scars

Corresponding Author: DR JUAN ARMENDARIZ-BORUNDA, PhD

Corresponding Author's Institution: CUCS, University of Guadalajara

First Author: Juan Armendariz-Borunda

Order of Authors: Juan Armendariz-Borunda; David Medina-Preciado; Ignacio Gonzalez-Garcia; Rodolfo Ariel Miranda; Ivan Lyra-Gonzalez; Rogelio Magaña-Castro; Pedro Peña-Santoyo; Sergio Garcia-Rocha; C. Alfredo Bautista; Jesus Godoy; Jesus Flores-Montana; Monica Vazquez-Del Mercado; J. Francisco Muñoz-Valle; Jorge Floresvillar-Mosqueda

1573

*Author Forms (Prior Publication Certification, Copyright Form, Conflict of Interest Disclosure)
Click here to download high resolution image

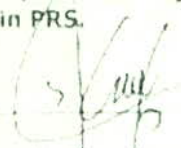
ARMENDARIZ - BERONDA

AUTHOR FORMS

Please complete and sign all three forms.

Form 1. Prior Publication Certification

This manuscript contains original material. Neither the article nor any part of its essential substance, Tables or figures has been or will be published elsewhere before appearing in PRS.

Signed: 

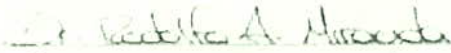
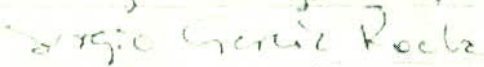
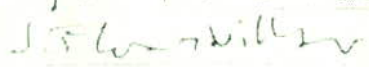
2. Some of the material in this paper has been, or is being published elsewhere. Details are in the appended letter.

Signed: _____

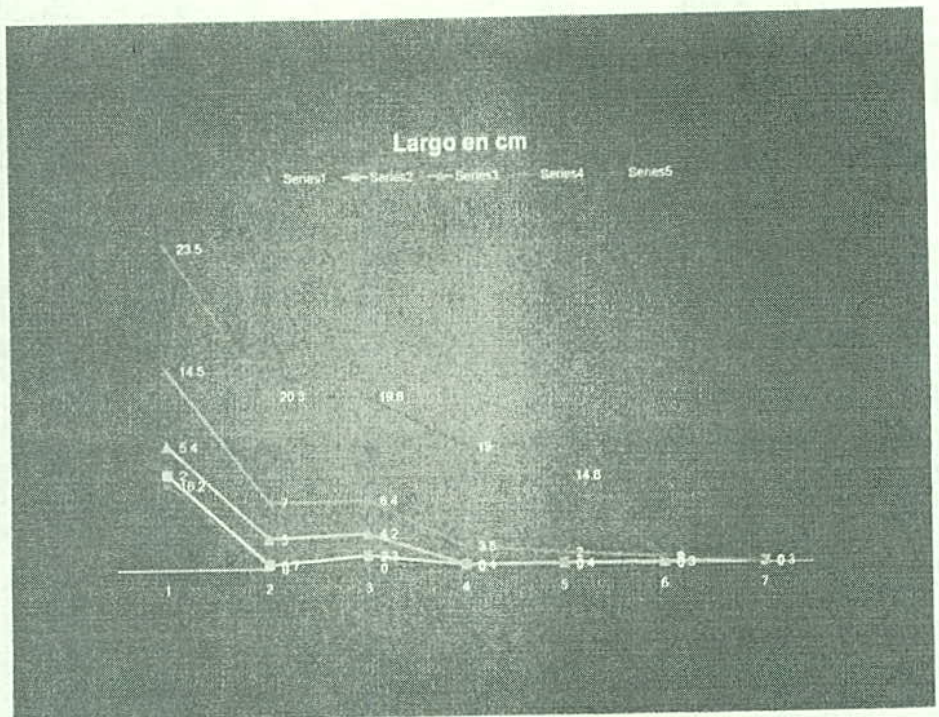
Form 2. Assignment of any and all copyright

In consideration of the American Society of Plastic Surgeons, Inc. (ASPS) taking action in reviewing and editing my (our) submission, the author(s) undersigned hereby transfer, assign and otherwise convey all copyright ownership to ASPS in the event that such work is published by the ASPS.

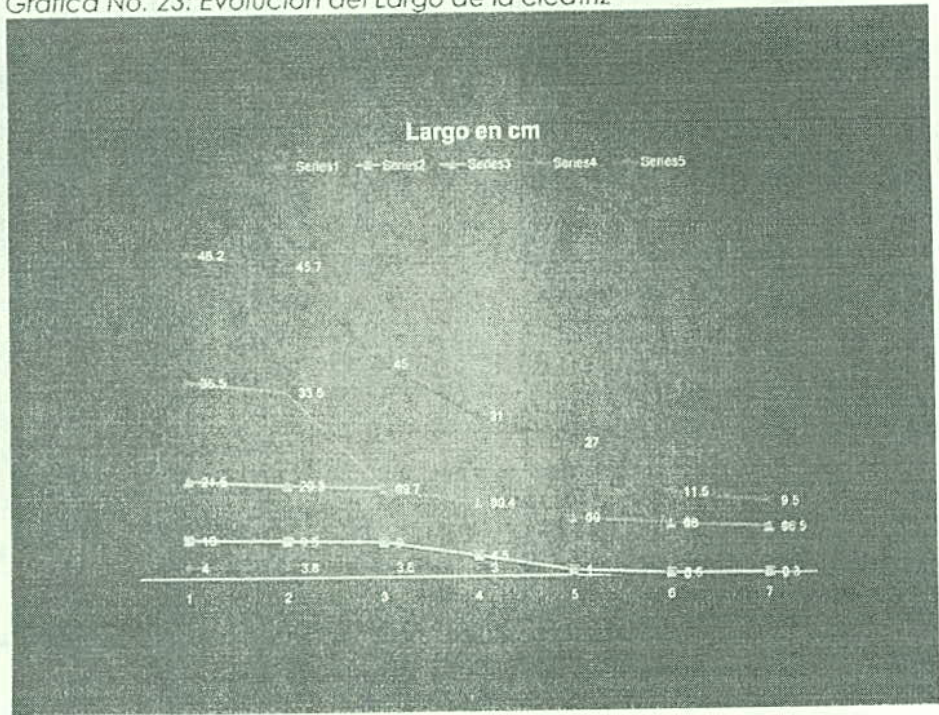
Must be signed by all Authors:

Signed: 	Date: Oct. 5/2009
Signed: 	Date: 10/5/09
Signed: I Hernandez-Garcia	Date: 5/10/2009
Signed: 	Date: 5/10/09
Signed: 	Date: 5/10/09
Signed: Rogelio Magaña-Castro	Date: 5/10/2009
Signed: 	Date: 5/10/2009
Signed: 	Date: Oct 5 - 2009

158
138

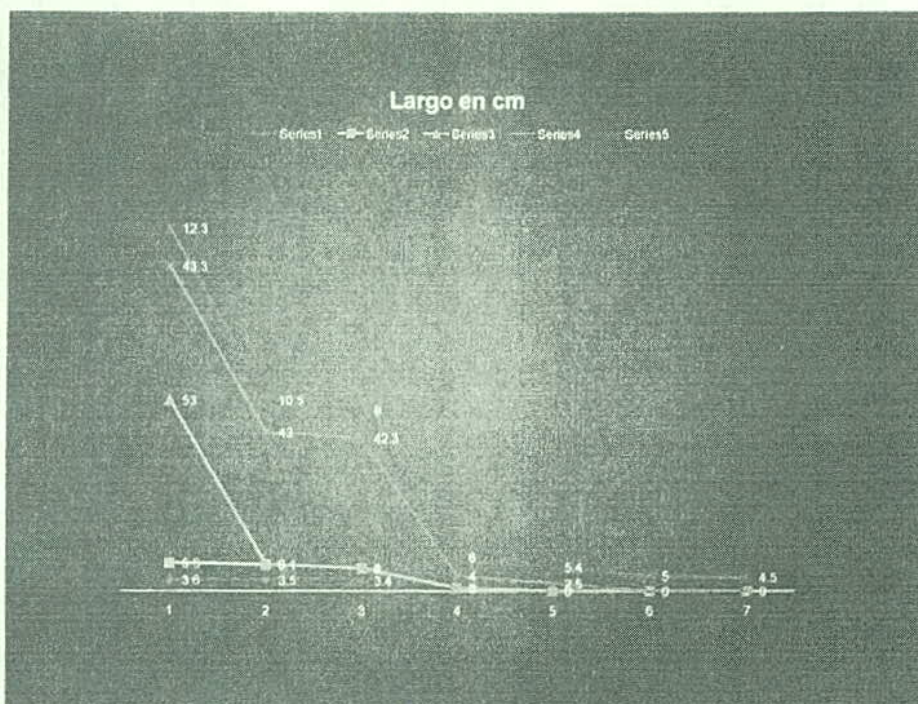


Gráfica No. 23: Evolución del Largo de la cicatriz

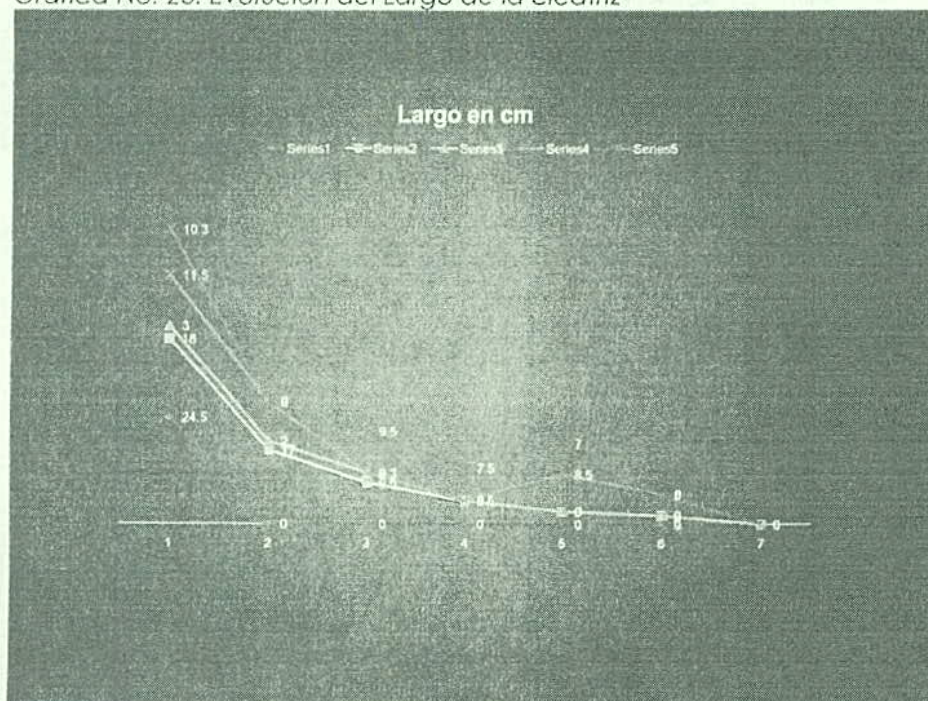


Gráfica No. 24: Evolución del Largo de la cicatriz

159
139

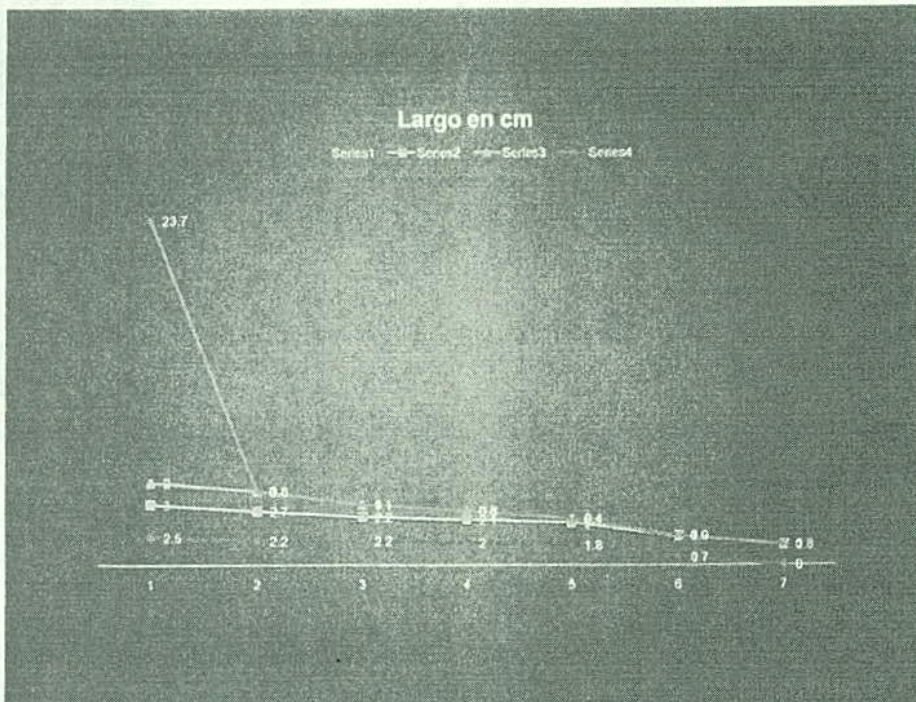


Gráfica No. 25: Evolución del Largo de la cicatriz

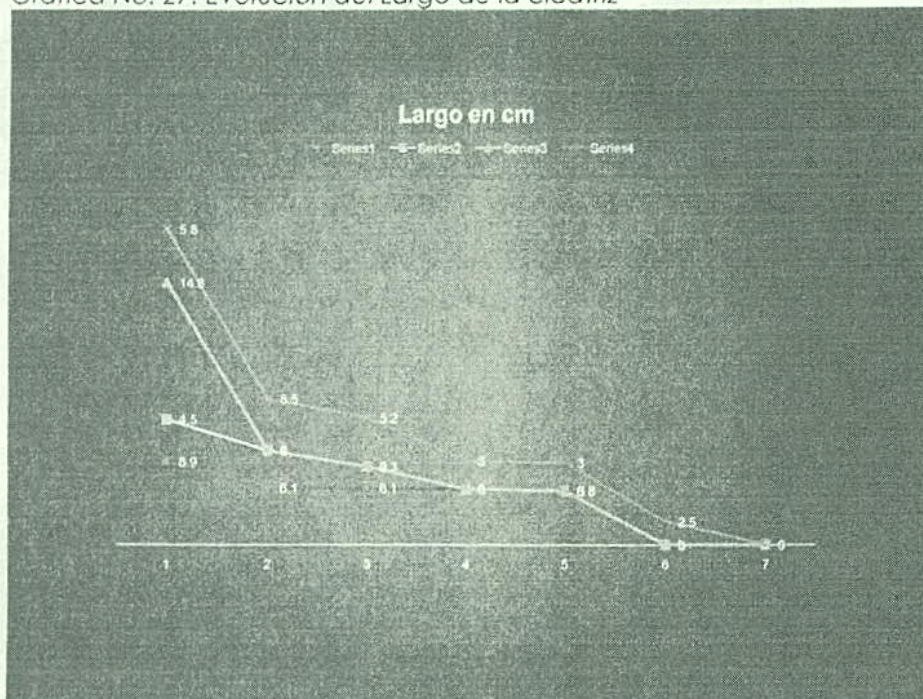


Gráfica No. 26: Evolución del Largo de la cicatriz

180
140

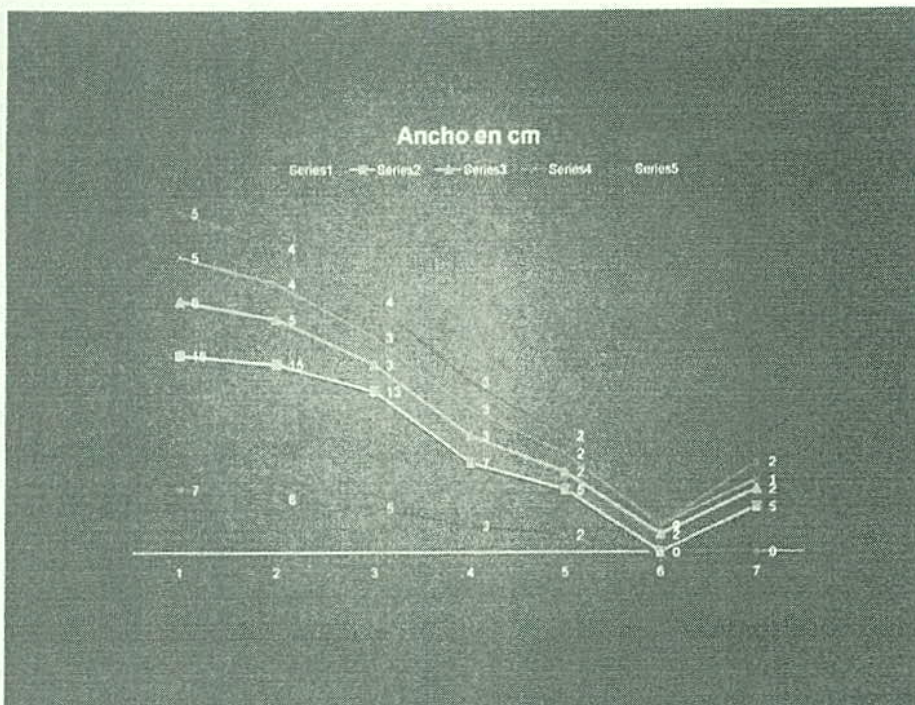


Gráfica No. 27: Evolución del Largo de la cicatriz

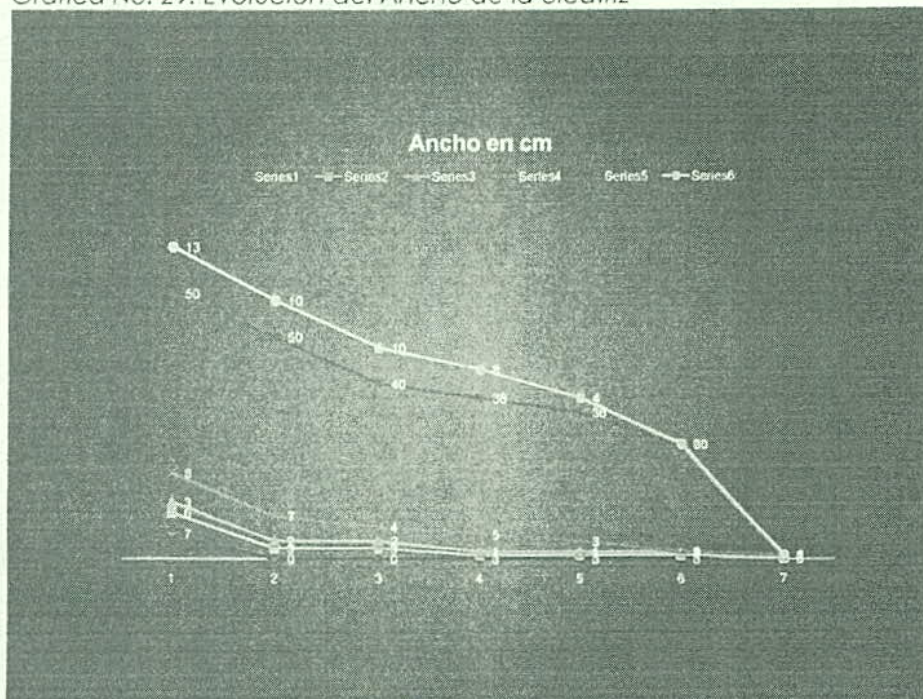


Gráfica No. 28: Evolución del Largo de la cicatriz

181
141

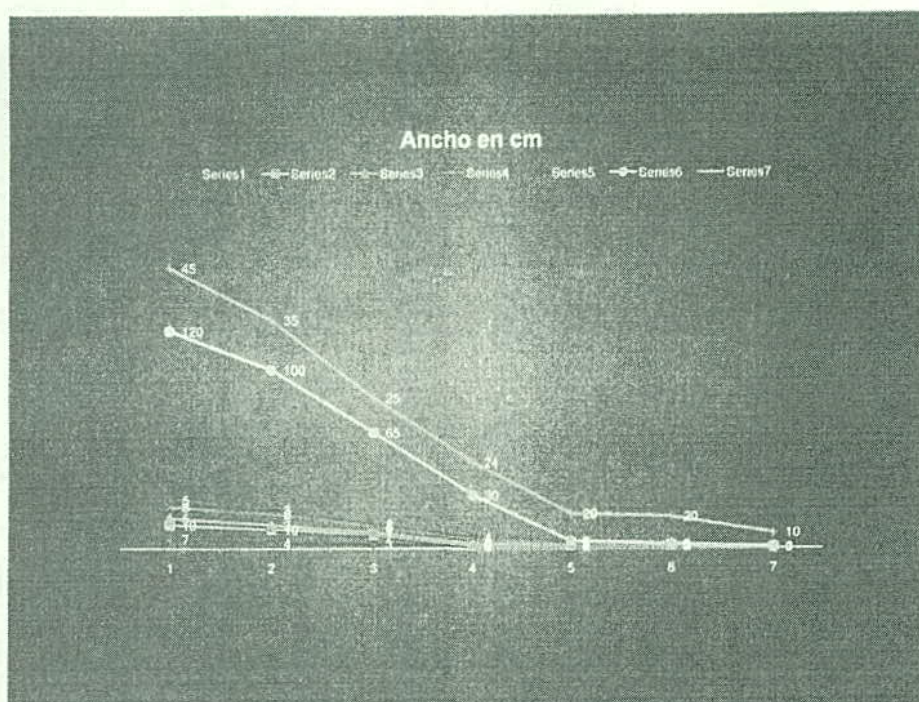


Gráfica No. 29: Evolución del Ancho de la cicatriz

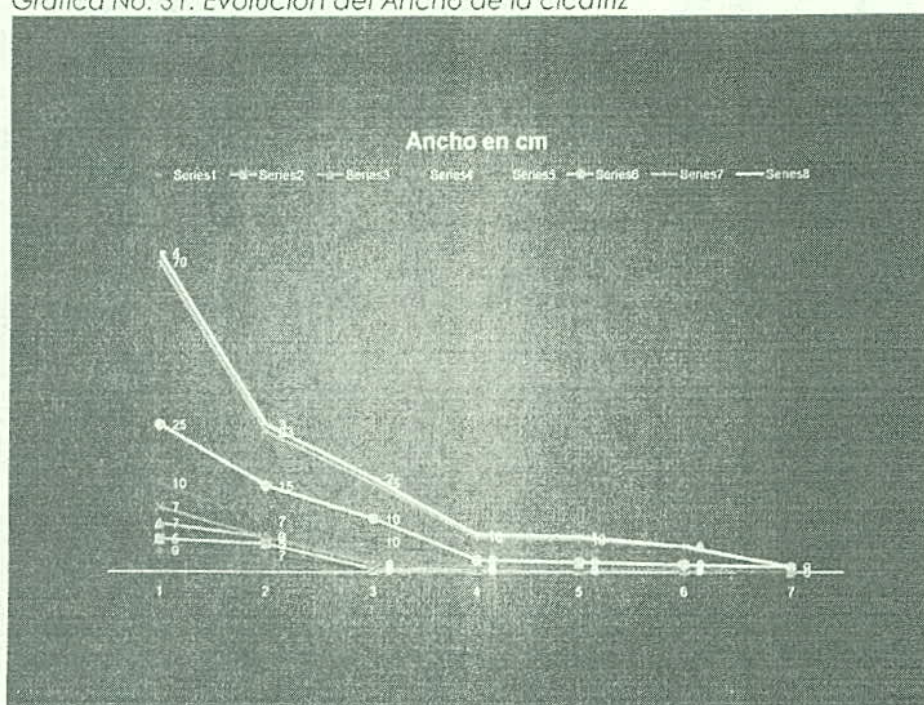


Gráfica No. 30: Evolución del Ancho de la cicatriz

162
142

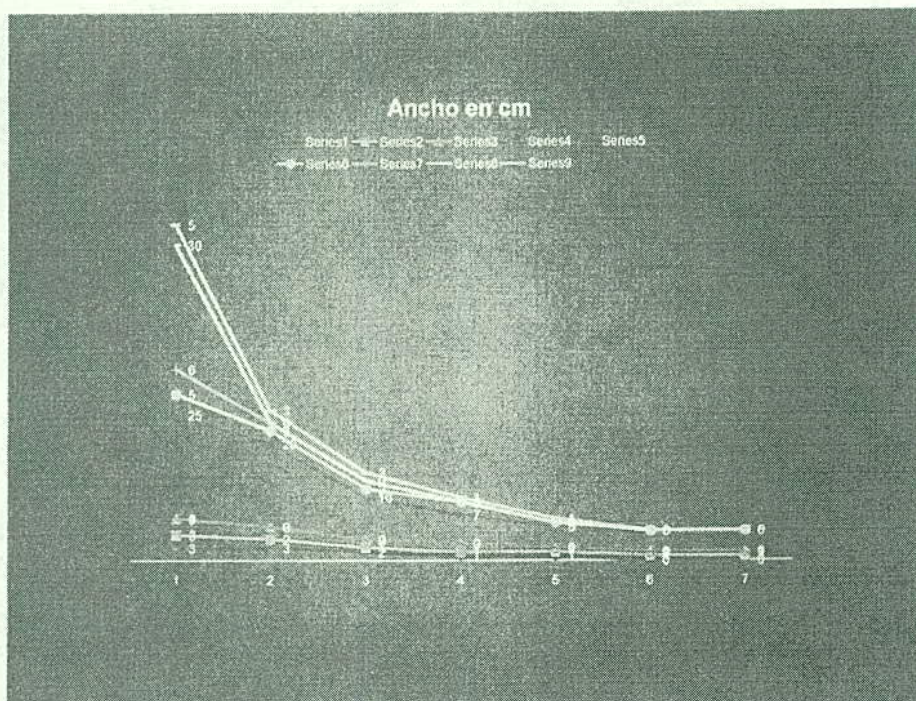


Gráfica No. 31: Evolución del Ancho de la cicatriz

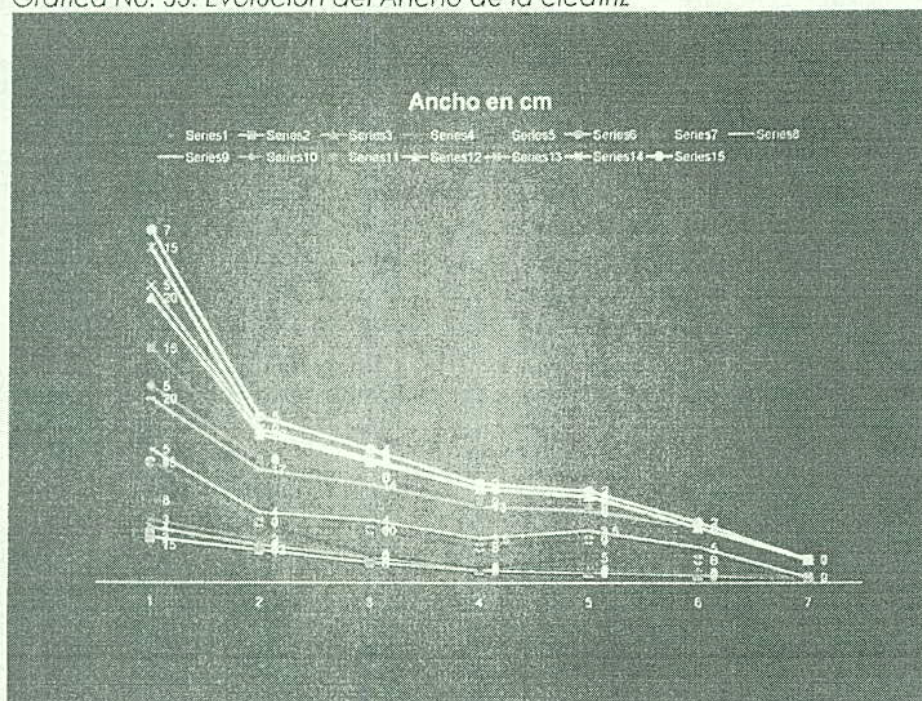


Gráfica No. 32: Evolución del Ancho de la cicatriz

18/3
143

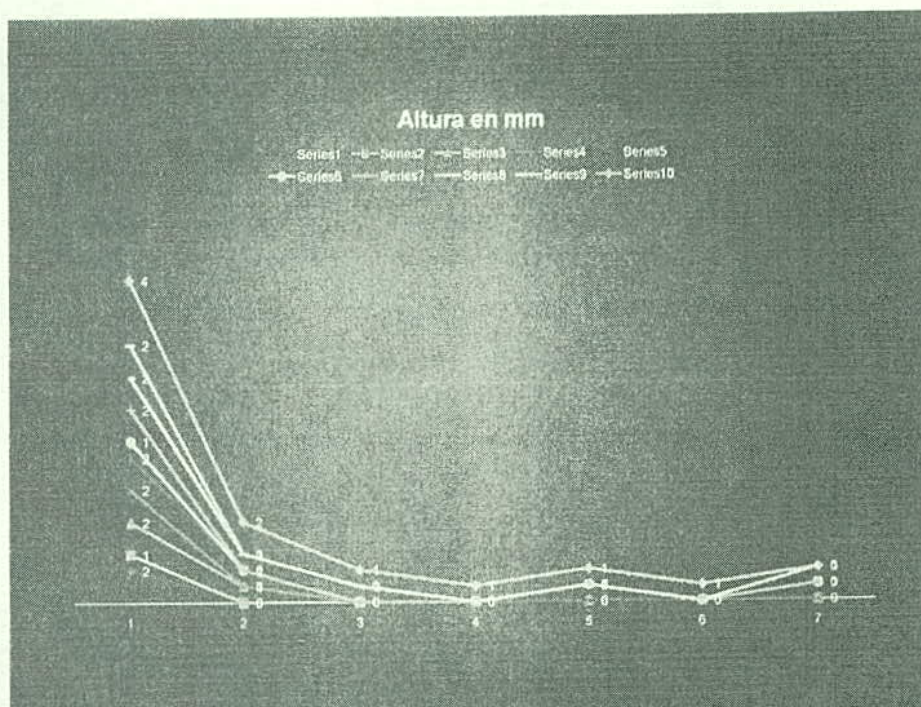


Gráfica No. 33: Evolución del Ancho de la cicatriz

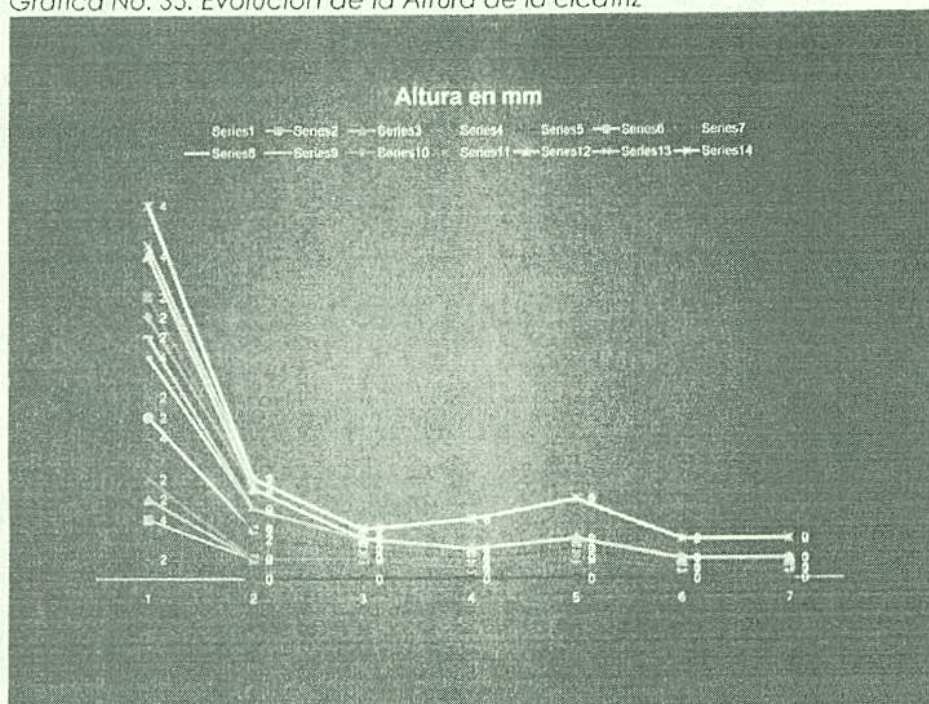


Gráfica No. 34: Evolución del Ancho de la cicatriz

164
144

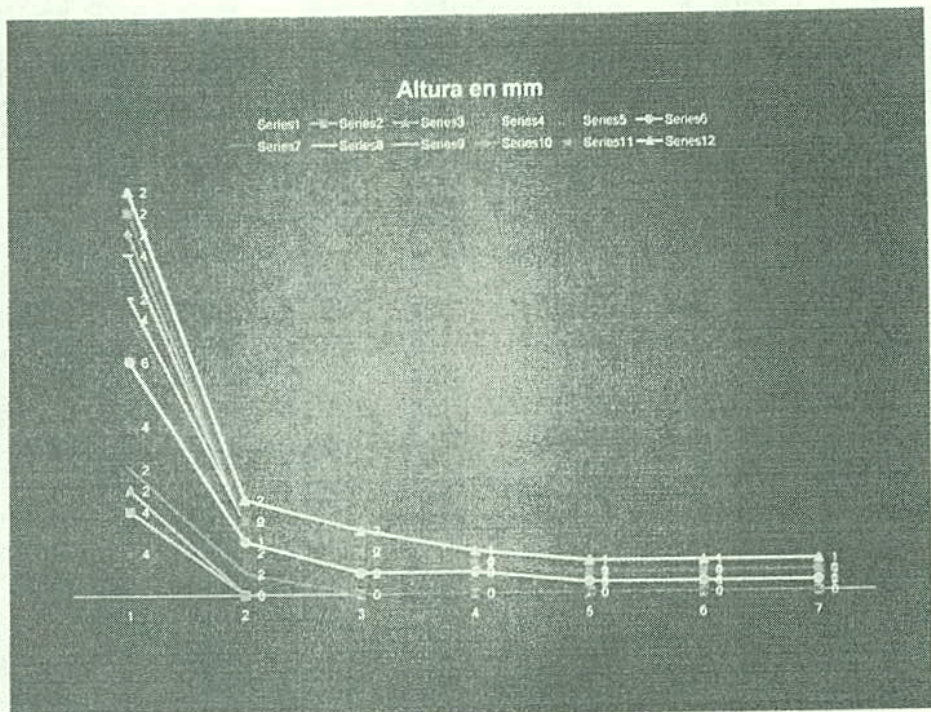


Gráfica No. 35: Evolución de la Altura de la cicatriz

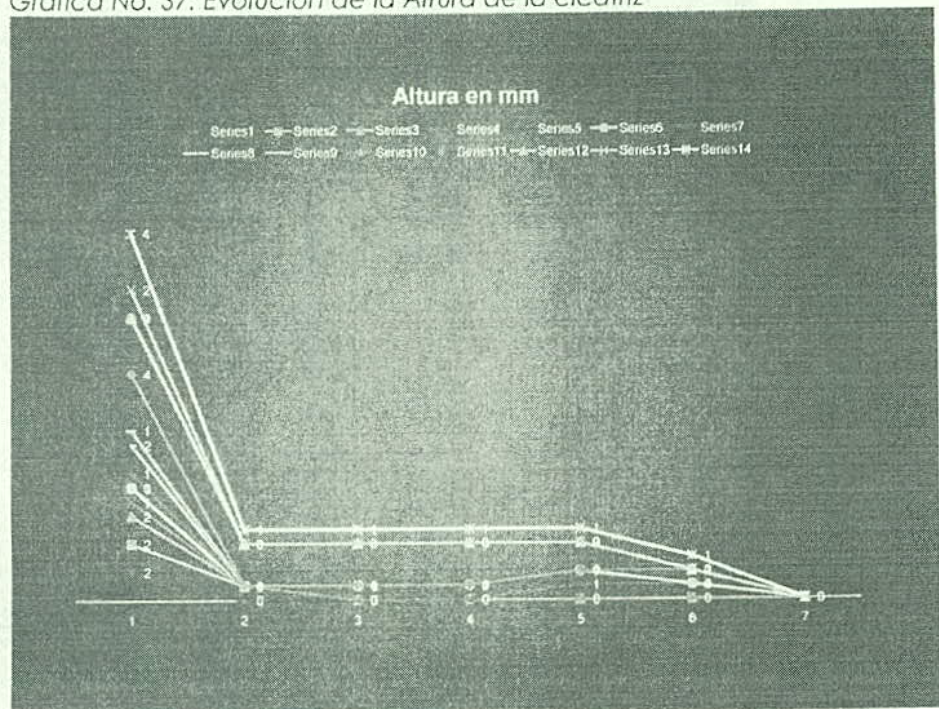


Gráfica No. 36: Evolución de la Altura de la cicatriz

185
145

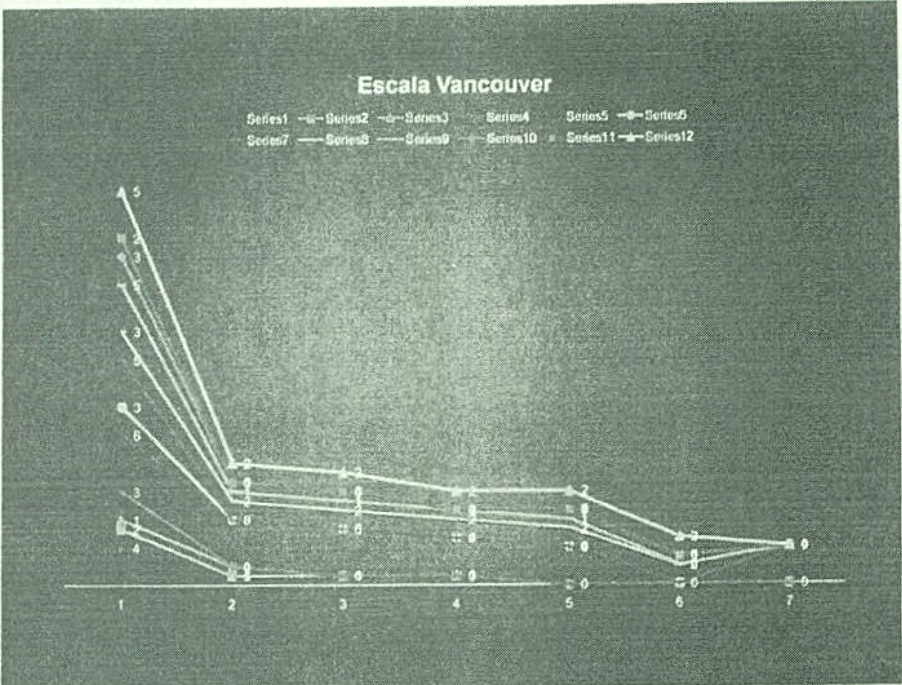


Gráfica No. 37: Evolución de la Altura de la cicatriz

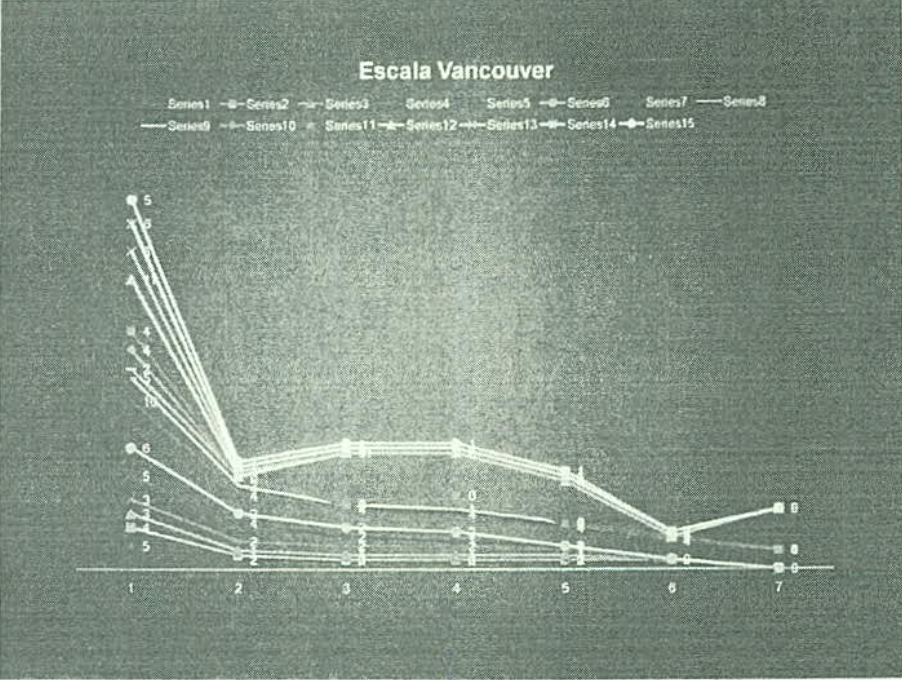


Gráfica No. 38: Evolución de la Altura de la cicatriz

168
146

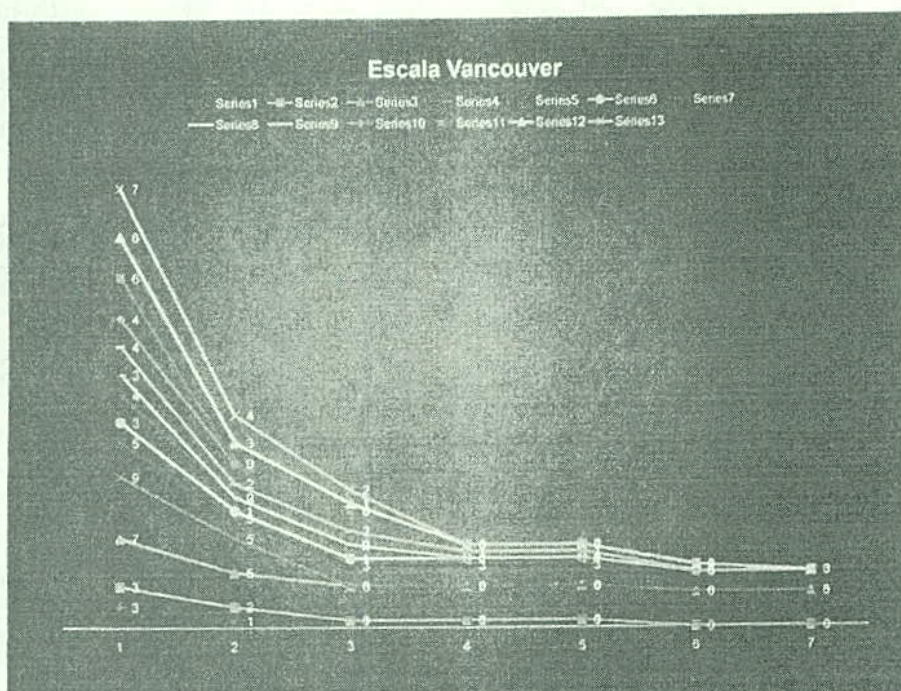


Gráfica No. 39: Evolución de la Evaluación de la cicatriz con la Escala de Vancouver

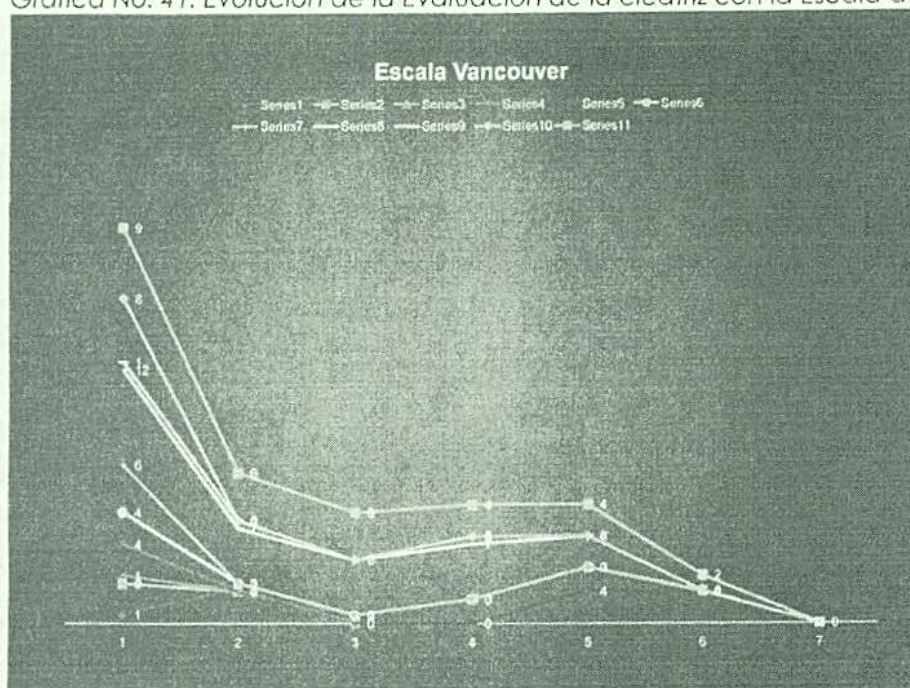


Gráfica No. 40: Evolución de la Evaluación de la cicatriz con la Escala de Vancouver

16/7
147



Gráfica No. 41: Evolución de la Evaluación de la cicatriz con la Escala de Vancouver



Gráfica No. 42: Evolución de la Evaluación de la cicatriz con la Escala de Vancouver

Se presentaron dos casos con evento adverso serio (4%) y en ambos se debió a la presentación de urticaria generalizada. En estos dos casos (4%) se suspendió en forma definitiva el Kitoscell. El proceso alérgico fue controlado sin problemas con antihistamínicos.

168
148

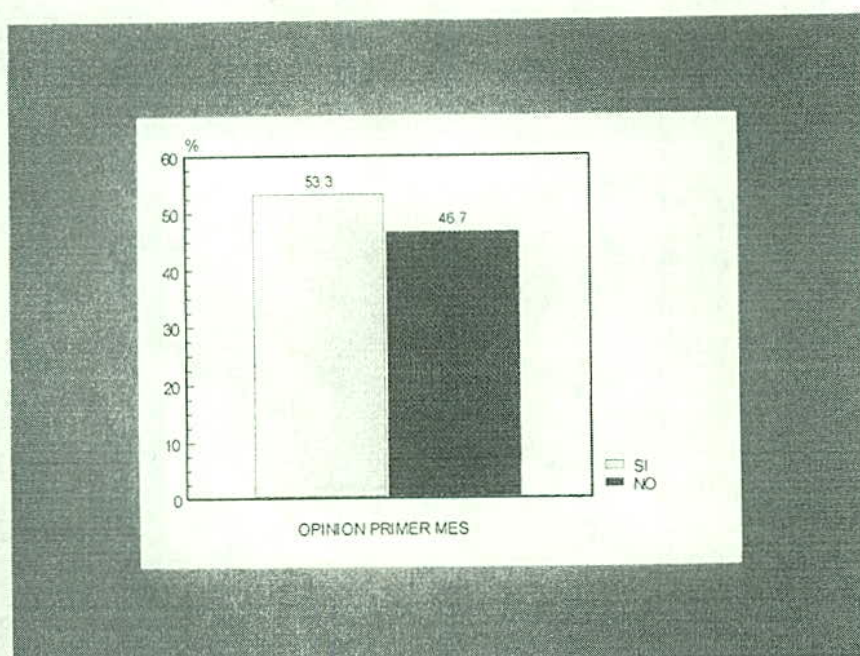
Se disminuyó la dosis en 6 casos (12%) al primer mes de iniciado el estudio por haber presentado prurito importante, el cual desapareció en todos ellos al disminuir en 3 casos (6%) a dos aplicaciones/día y en los 3 restantes (6%) a una dosis/día siendo posteriormente tolerados sin problemas.

En los casos en que se disminuyó a una dosis/día se incrementó a dos dosis/día al mes de haber disminuido el medicamento, continuando así hasta el término del estudio. En los casos en que se disminuyó a dos dosis/día se continuó de esta manera hasta el término del estudio.

En todos ellos no se disminuyó la eficacia del Kitoscell, ya que en todos ellos se demostró que continuó el acortamiento de la cicatriz.

Se tuvo una pérdida de seguimiento en 5 casos (10%), en tres de ellos por cambio de ciudad y en los otros dos por causa desconocida.

La opinión de los pacientes en cuanto a la apreciación personal, preguntando si observaban mejoría en la disminución del tamaño de la cicatriz, se muestra en las Gráficas 43, 44 y 45 en donde prácticamente el 100% de ellos contestaron afirmativamente la pregunta al sexto mes.



Gráfica No. 43: Encuesta de opinión del paciente sobre la evolución de la cicatriz, 53% de los pacientes opinaron había disminución de la cicatriz al primer mes de tratamiento con Kitoscell

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2			
3	10-15040-7		
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexos

Pathy

CONSTANCIA RELACIÓN PQR

ETB

Fecha: 25-08-2012 Radicado n.º 4790839

Petición ☒ Queja ☐ Recurso de reposición ☐ Recurso de reposición en subsidio de apelación ☐

Medio verbal ☒ escrito ☐
 n.º cuenta y/o servicio: 6901090
 Asesor de servicio: Juan E. R.
 Punto de servicio: Casa U729
 Respuesta inmediata: Sí ☒ No* ☐

*En este caso, ETB dará respuesta a su petición, a más tardar el dd./ mm / aaaa, y será enviada a la siguiente dirección de:

Correo electrónico: ☐ Correspondencia: ☒

Nombre de quien presenta PQR: Maria Gonzalez
 Firma: Tipo y n.º de documento: Declaro factura.

Usted puede conocer el estado de sus requerimientos a través de nuestra página www.etb.com.co, ingresando al servicio "Consulta y Paga tu factura". Recuerde que nos encuentra en Facebook como Soluciones ETB Hogares y Soluciones ETB Empresas. También puede contactarnos a través de nuestra línea de atención gratuita 01 8000 112 170.

CLIENTE

VC_GSAC_F043_V5.0

14/02/2012
 Fecha de aprobación

3

Bogotá, 24 agosto 2012

Señores

ETB Bogotá

Ref. Derecho de Petición

Yo Maria Celina Monsalve de Grisales con cedula 21690722 de Dabeiba Antioquia con domicilio en la transversal 120A-No 129D-27 Bloque 5 APTO 209 Edificio El Prisma Suba Villa María Bogotá.

En ejercicio del derecho de petición que consagra el artículo 23 de la Constitución Nacional y las disposiciones pertinentes del código Contencioso Administrativo, respetuosamente solicito lo siguiente.

Señores ETB recorro a este medio ya que consultar con los asesores de los supercades es inútil y perder el tiempo porque no solucionan nada

Desde el 31 de mayo del año en curso gestione el cambio de suscriptor de mi línea telefónica 6901090 de Asociación de Vivienda Popular a mi nombre que es Maria Celina Monsalve de Grisales de la cual soy propietaria adjunte toda la documentación requerida y hasta hoy no se me ha aplicado este servicio, atendió el señor Omar Perez, en el Supercade de la 30 con 26

Luego el día 27 de julio apareció otro impase del cual hice el reclamo personalmente en el Supercade de la 30 con 26 atendió el señor Carlos Eduardo Sarmiento, el cual consiste: llega una factura por un valor de \$ 46.000 con mi dirección transversal 120A-No 129D- 27 bloque 5 APTO 209 con número telefónico 43018763, según los asesores de ETB no existe y luego llega otra factura por valor de \$ 27.110. Con mi nombre con teléfono número 6901090 que corresponde a mi apartamento de Suba Villa María y con Dirección incompleta de mi otra casa en el sur "Candelaria La Nueva" y con cuenta de Factura telefónica 387207001, y este mes me llega el mismo problema con la facturación, sin dar explicación porque motivo me están enviando facturas fraccionadas, teniendo en cuenta que poseo el Combo de Banda Ancha desde hace 7 años, causando traumatismo, gastos inoficiosos y pérdida de tiempo al usuario, sin obtener solución a estas anomalías.

Estos son los asesores que me han atendido en línea Lucia Cubillos, Josen Corredor, Luisa Pulido, y Sandra Lugo.

Exijo se me dé solución inmediata este problema porque me siento muy perjudicada con esta ineficiencia de los agentes asesores, los cuales deben tener mejor capacitación para atender al cliente y satisfacer sus requerimiento, necesidades y dar soluciones eficientes. Además pido el favor mi factura llegue unificada no fraccionada, y con mi nombre como suscriptor

Cordial saludo

Gracias por la atención prestada


Maria Celina Monsalve de Grisales

Teléfono 6901090 – 2086060 extensión 3280
Cel.3142303931 - Anexo soportes



Consecutivo: 4788014 - 4790839

Bogotá, 06 de septiembre de 2012.

Señora
MARIA CELINA MONSALVE GRISALES
Transversal 120 A No. 129 D - 27 Bloque 5 Apartamento 209
Teléfono de contacto: 1 - 6901090 - 2086060 Extensión 3280
Bogotá D.C.

Asunto: Reclamo Teléfono 6901090 Cuenta No. 3201573
- 387207001

Respetada señora Monsalve, reciba un cordial saludo:

Gracias por preferirnos y darnos la confianza de ser su proveedor de comunicaciones, estamos seguros de que ha escogido la mejor opción. En ETB trabajamos día a día para que nuestros productos y servicios sean de la mejor calidad, para usted y su Familia.

En atención a su solicitud de:

- a) Verificación del cambio de suscriptor de internet y línea 6901090.
- b) Verificación de la dirección de la factura de la línea en mención.
- c) Verificación de la doble facturación.

Le informamos que:

a) Debido al cambio de suscriptor se efectúa automáticamente un cambio de cuenta, el cual le corresponde como real y definitivo el No. 387207001 a nombre de la señora MARIA CELINA MONSALVE GRISALES tanto para línea como para banda ancha; sin embargo por inconsistencias en el proceso, en la facturación solo se registra en el plan de telefonía local y no para internet; razón por la cual fue necesario nuevamente remitir al área correspondiente con el fin de dar una solución definitiva y prioritaria para que en una próxima factura se registre a nombre de la suscriptora destinataria.

b) De la misma forma y acorde con las inconsistencias antes mencionadas en la facturación de telefonía local se está registrando en la dirección incorrecta; razón por la cual y por los mismos motivos citados en el punto anterior, se remitió al área respectiva con el fin de que facture en la dirección Transversal 120 A No. 129 D - 27 Bloque 5 Apartamento 209.

c) Hemos realizado los ajustes respectivos al cambio de cuenta tanto los cobros de internet como de telefonía local se efectuaran en una sola factura con cuenta No. 387207001 que es la que le corresponde como suscriptora de los servicios. Sin embargo, es posible que para la factura del periodo de agosto y septiembre presente la misma inconsistencia debido a la fecha de solución, razón por la cual le sugerimos de la manera más atenta efectuar los pagos de las facturas hasta la actualización en sistemas correspondiente a su reclamación.

Si usted lo desea, puede presentarse en la calle 58 No. 13 - 65 piso 1, Bogotá D.C., de lunes a viernes, de 8:00 a.m. a 4:00 p.m., dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes al envío de esta comunicación, con el fin de notificarse personalmente de esta misma decisión. En caso de que no pueda notificarse personalmente, procederemos a hacerlo por edicto, aviso informativo, que se fijará por un término de diez (10) días hábiles en dicha dependencia.

VC_GSAC_CM037_V4.0
<http://www.etb.com.co>

Fecha de aprobación 12/12/2011
Página 1 de 2

Si observas hechos sospechosos en contra de los bienes de ETB, denúncialos a los teléfonos 2422222, 2423666 y 2423667



Así mismo, durante los cinco (5) días hábiles siguientes a la fecha en que usted tiene conocimiento de esta decisión, si lo elige, puede presentar recurso de reposición y en subsidio de apelación. Lo anterior, significa que usted tiene derecho a presentar nuevamente una comunicación mediante la cual manifieste su inconformidad con la presente decisión, en los casos en que la misma le sea desfavorable total o parcialmente, con el fin de que volvamos a revisar su caso particular. Igualmente, si así lo quiere, en el mismo momento que presente la comunicación antes mencionada, puede expresar su interés de que su caso sea revisado y resuelto de fondo por la autoridad de vigilancia y control, es decir, por la Superintendencia de Industria y Comercio –SIC–, en el evento en que la decisión frente a su petición o queja sea confirmada o modificada y nuevamente le sea desfavorable.

Tenga en cuenta, que la comunicación referida, puede presentarla en forma verbal o escrita a través de: nuestra página Web www.etb.com.co, dando clic en el link Reclamos que se encuentra en la zona Servicio al Cliente; la red social Facebook, donde puede buscarnos como "Soluciones ETB Hogares"; nuestra línea gratuita de atención o los Centros de Servicio, Supercades y Cades.

Es un gusto poder brindarle nuestros servicios y asesoría cada vez que los necesite. Lo invitamos a contactarnos ingresando a nuestro portal corporativo www.etb.com.co donde encontrará la Zona Servicio al Cliente, el Chat en línea y el servicio Consulta y paga tu factura a través del cual puede verificar sus consumos, realizar los pagos de su factura y consultar el estado de sus solicitudes. También puede llamarnos a nuestra línea gratuita de atención 01 8000 112170.

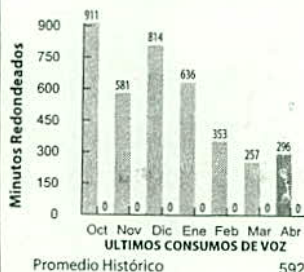
Cordialmente,

ERICA ESPERANZA LOPEZ ESTUPINAN
Coordinadora Reclamos Facturación Hogares
Dirección Servicio al Cliente Hogares

Proyectado por: Martha H.

ESTIMADO CLIENTE

Con tu plan local ilimitado no tienes que preocuparte por el consumo



TOTAL FACTURA ETB

Valor Factura Anterior	\$72,260.00
Gracias por su pago	-\$72,260.00
Servicios ETB con IVA	\$72,260.08
Ajuste a la Decena	-\$0.08
Total de la Factura ETB	\$72,260.00

VALOR TOTAL A PAGAR:

\$72,260.00

PARA MEDIOS ELECTRÓNICOS

Cuenta: 3201573

FECHA OPORTUNA DE PAGO

01 de Junio de 2012

Mes 1
Inspírate

Estimado Cliente,

ETB tiene disponible para ti un completo portafolio de servicios diseñados de acuerdo a tus necesidades de comunicación.

TELEFONÍA LOCAL

SERVICIO(S) ACTIVO(S)

Plan Actual:
Plan 325 ilimitado-min.
Minutos Consumidos 296

CONCEPTO

Plan Local Ilimitado Resid. 1 y 2
Descuento Fijo Voz Local 1y2
*Subsidio

VALOR

\$36,515.70
-\$8,559.28
-\$1,696.34

SERVICIO(S) SUPLEMENTARIO(S)

Llamada en Espera Conferencia entre Tres
Despertador Automático

INTERNET

Banda Ancha 1.5M Básico Hogares \$57,500.00
Dicto Supercombo Internet BA -\$11,500.00

BTOTAL \$46,000.00

OTROS OPERADORES

Comunícate con la línea gratuita 01 8000 112 170 y permítenos asesorarte.

Fecha 31/05/2012 Solicitud/Reclamo No. Cambio Suscriptor

Petición ☒ Verbal ☐ Escrita

No. Cuenta y/o teléfono: 8901090

Consultor: Omar Perez CAD

Punto de atención:

Respuesta inmediata: ☒ Si ☐ No

*En este caso, ETB dará respuesta a su petición a más tardar el y será enviada a la siguiente dirección de

☐ Correo Electrónico ☐ Correspondencia

Recuerde que puede contactarnos a través de nuestra línea gratuita de atención 01 8000 112170 o de nuestra página Web www.etb.com.co ingresando a la zona Servicio al Cliente o al Chat en línea

FORMATO CONSTANCIA RECEPCIÓN PQR

elb



Tasa de recargo mora de 0.48%

Agente autorizado para el cobro de las tarifas de los servicios de telecomunicaciones, Resolución 7029/22 de Noviembre de 1996.

Resolución 7029/22 de Noviembre de 1996, del Decreto 1001 de 1997.

Los servicios gratuitos de Código Secreto y Local Exclusivo, que le permiten

consultar los datos de su consumo y sus servicios, pueden ser consultados en la página Web a través del siguiente enlace: www.etb.com.co o en nuestras oficinas

Apreciado cliente: Es importante que revise las instalaciones telefónicas internas (dentro de su vivienda, edificio o predio) ya que son de su responsabilidad. De esta manera podrá restringir las llamadas desde su línea telefónica. Para solicitar la restricción de llamadas a los servicios que cobren tarifa con prima acérquese a cualquier CADE o Centro de Servicio al Cliente. A partir del 01 de Octubre del 2011, existe un nuevo régimen de protección de sus derechos, contenido en la Resolución CRC 3066 de 2011, de la Comisión de Regulación de Telecomunicaciones.

* Res 3052 de 2011, el consumo de subsistencia será de 75 minutos desde el 31 de enero de 2012 hasta el 30 de enero de 2013

ESTIMADO CLIENTE

Adquiera Plan Local Ilimitado para que no tenga que preocuparse por el consumo

Minutos Redondeados

0 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0

Dic Ene Feb Mar Abr May Jun

Promedio Histórico

0

TOTAL FACTURA ETB

Valor Factura Anterior	\$71,410.00
Gracias por su pago	-\$71,410.00
Servicios ETB con IVA	\$46,000.00
Total de la Factura ETB	\$46,000.00

VALOR TOTAL A PAGAR:

\$46,000.00

PARA MEDIOS ELECTRÓNICOS

Cuenta: 3201573

FECHA OPORTUNA DE PAGO

01 de Agosto de 2012

TELEFONÍA LOCAL

Habla tranquilo con el plan local ilimitado de ETB Llama al 777

reclamo

26-07-2012

8 1/2 pm

Luisa Cubillos

codigo 4743623

INTERNET

Banda Ancha 1.5M Básico Hogares	\$57,500.00
Dcto Supercombo Internet BA	-\$11,500.00

SUBTOTAL \$46,000.00

OTROS OPERADORES

bienestar y
iere seguro
accidentes
lógico.
lisfruta los
ilia-segura

Mes 1
Inspírate

El hurto o daño a los bienes de ETB afecta la disponibilidad del servicio y puede llegar a dejarlo sin éste por un período indeterminado, ya que escapa a las labores habituales de mantenimiento que realiza ETB.

DENUNCIE cualquiera de las siguientes situaciones:

1. Presencia de personal ajeno a ETB en postes, ductos o manipulando cajas, tapas o cables telefónicos.
 2. Presencia de personal ajeno a ETB manipulando medidores o centros de medición.
 3. Cajas o tapas levantadas o en la intemperie.
 4. Rollos de cable dejados en la intemperie.
 5. Cualquier otra actividad irregular en la red.
- Si tiene dudas de la autenticidad del personal de ETB que esté realizando actividades sobre nuestra infraestructura, llame inmediatamente a la siguiente línea y así protegerá la disponibilidad de sus servicios:

LINEA GRATUITA NACIONAL
01 8000 111 622

LINEA GRATUITA CLIENTES
ETB 3 08 07 00

Su ayuda es importante para mantener un buen servicio.

elb

RECUERDA: Si pagas tu factura fuera de la fecha, se aplicará una tasa de recargo mora de 0.48%.

ETB S.A. ESP - NIT. 899.999.115-8 Somos agentes autotenedores - Resolución DIAN 0547 de Enero de 2002 y agentes retenedores para Terceros - Decreto 2885 de 2001. Régimen Común. Agente retenedor impuesto sobre las ventas grandes contribuyentes. Resolución 7029 22 de Noviembre de 1996. Autotenedores financieros Decreto 700 de 1997. Agente retenedor permanente ICA. Actividad Económica 6421. Tarifa 9.66 por mil. catalogada como Entidad de Derecho Público para efectos de retención ICA Bogotá D.C. Documento equivalente art. 17 del Decreto 1001 de 1997.

*Aplican tarifas de IVA así: 16%: Servicio telefónico - 20%: Telefonía Móvil Celular - 16%: Otros bienes y servicios.

*Apreciado cliente: Es importante que revise las instalaciones telefónicas internas (dentro de su vivienda, edificio o predio) ya que son de su responsabilidad. De esta manera prevendrá posibles fraudes con su línea. Además ETB le ha dispuesto los servicios gratuitos de Código Secreto y Local Exclusivo, que le permiten restringir las llamadas desde su línea telefónica. Para solicitar la restricción de llamadas a los servicios que cobren tarifa con prima acérquese a cualquier CADE o Centro de Servicios.

Señor usuario a partir del día 01 de Octubre del 2011, existe un nuevo régimen de protección de sus derechos, contenido en la Resolución CRC 3066 de 2011, de la Comisión de Regulación de Comunicaciones, la cual podrá consultarse en la página Web a través del siguiente enlace: www.etb.com.co o en nuestras oficinas físicas de atención al usuario.

8

ETB

MARIA CELINA MONSALVE GRISALES
CL 69C SUR 70D 54 MZ 8 - TELÉFONO 6901090 - BOGOTÁ D.C. / CUNDINAMARCA

Mes 1
Inspírate

El hurto o daño a los bienes de ETB afecta la disponibilidad del servicio y puede llegar a dejarlo sin éste por un período indeterminado, ya que escapa a las labores habituales de mantenimiento que realiza ETB.

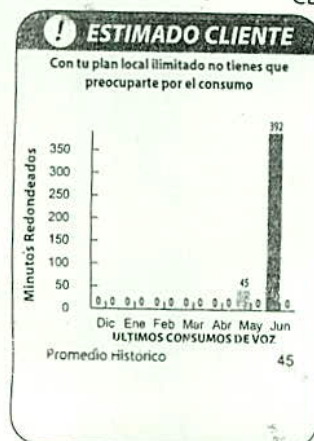
DENUNCIE cualquiera de las siguientes situaciones:

1. Presencia de personal ajeno a ETB en postes, ductos o manipulando cajas, tapas o cables telefónicos.
 2. Presencia de personal ajeno a ETB manipulando medidores o centros de medición.
 3. Cajas o tapas levantadas o en la intemperie.
 4. Rollos de cable dejados en la intemperie.
 5. Cualquier otra actividad irregular en la red.
- Si tiene dudas de la autenticidad del personal de ETB que esté realizando actividades sobre nuestra infraestructura, llame inmediatamente a la siguiente línea y así protegerá la disponibilidad de sus servicios:

LINEA GRATUITA NACIONAL
01 8000 111 622

LINEA GRATUITA CLIENTES
ETB 3 08 07 00

Su ayuda es importante para mantener un buen servicio.



TOTAL FACTURA ETB

Valor Factura Anterior	\$850.00
Servicios ETB con IVA	\$26,260.08
Ajuste a la Decena	-\$0.08
Total de la Factura ETB	\$27,110.00

VALOR TOTAL A PAGAR:

\$27,110.00

PARA MEDIOS ELECTRÓNICOS

Cuenta: 387207001

FECHA OPORTUNA DE PAGO

01 de Agosto de 2012

TELÉFONIA LOCAL

SERVICIO(S) ACTIVO(S)	CONCEPTO	VALOR
Plan Actual: Plan 325 ilimitado-min. Minutos Consumidos 392	Plan Local Ilimitado Resid. 1 y 2 Descuento Fijo Voz Local 1y2 *Subsidio	\$36,515.70 -\$8,559.28 -\$1,696.34
SUBTOTAL \$26,260.08		

SERVICIO(S) SUPLEMENTARIO(S)

Llamada en Espera Conferencia entre Tres
Despertador Automático

* Los minutos a partir del 326 son sin costo para el cliente.

INTERNET

La mejor Banda Ancha con Internet móvil al mejor precio del mercado. Ahorra un 20% en tu banda ancha, si te combotizas. Llama ya 377 77 77. Aplican condiciones.

LARGA DISTANCIA

Hogares:

Quando tienes lo mejor puedes hablar, hablar y hablar, marca el 07 o 007 de ETB. Llama al 01 8000 112 170 y pregunta por los mejores planes de larga distancia. Pregunta por la Promoción del mes.

Empresas:

Para disfrutar de las mejores tarifas inscriba a su empresa en los planes de Valor Único, mayor información 3202020 o consulte www.etb.com.co.

ALIANZAS ETB

FAMILIA SEGURA ETB

Familia Segura ETB garantiza bienestar y protección para tu familia. Adquiere seguro de vida, de hogar, Seguro para accidentes personales y Seguro odontológico.

Llama ahora al 3078170 y disfruta los beneficios. www.etb.com.co/familia-segura

OTROS OPERADORES

Canje de Cédulas de Crédito por Cédulas de Crédito de la CNDP. SUPERCADE CAD. OFIC. 27 JUL 2012. CAJA 02. DEVUELTO Causal (83). FIRMA Y SELLO.

RECUERDA: Si pagas tu factura fuera de la fecha, se aplicará una tasa de recargo mora de 0.48%.

ETB S.A. ESP. - NIT. 899.999.115-8 Somos agentes autorretenedores - Resolución DIAN 0547 de Enero de 2002 y agentes retenedores para Terceros - Decreto 2885 de 2001. Régimen Común. Agente retenedor impuesto sobre las ventas grandes contribuyentes. Resolución 7029 22 de Noviembre de 1996. Autorretenedores financieros Decreto 700 de 1997. Agente retenedor permanente ICA. Actividad Económica 6421. Tarifa 9,66 por mil, catalogada como Entidad de Derecho Público para efectos de retención ICA Bogotá D.C. Documento equivalente art. 17 del Decreto 1001 de 1997.

Aplican tarifas de IVA así: 16% Servicio telefónico - 20% Telefonía Móvil Celular - 16% Otros bienes y servicios.

*Apreciado cliente: Es importante que revise las instalaciones telefónicas internas (dentro de su vivienda, edificio o predio) ya que son de su responsabilidad. De esta manera prevendrá posibles fraudes con su línea. Además, ETB tiene a su disposición los servicios gratuitos de Código Secreto y Local Exclusivo, que le permiten restringir las llamadas desde su línea telefónica. Para solicitar la restricción de llamadas a los servicios que cobren tarifa con prima acérrese a cualquier CADE o Centro de Servicios.

Señor usuario: a partir del día 01 de Octubre del 2011, existe un nuevo régimen de protección de sus derechos, contemplado en la Resolución CIRC 3966 de 2011. A la Enciclopedia de la Protección de los Derechos de los Usuarios de los Servicios Públicos de Cundinamarca. Esta edición Web a través del siguiente enlace: www.etb.com.co o en nuestros oficinas.

SERVIENTREGA
Centro de Soluciones
SERVIENTREGA S.A. NIT. 860.512.330-3
PRINCIPAL BOGOTÁ D.C. COLOMBIA A.E. No. 54A-11 www.servientrega.com
LINEA SERVICIO AL CLIENTE 770 1200 FAX: 770 0410380 Ext. 110040
AUTORIZACIÓN DIAN RESOLUCIÓN No. 310000053894
FECHA: 2011/06/20 INTERVALO DEL 7-172000001 AL 7-109000000 AUTORIZA

FECHA DEL ENVÍO
07 DE JUNIO DE 2013
ORIGEN
BOGOTÁ (CUNDINAMARCA)

FACTURA DE VENTA No.
GRANDES CONTRIBUYENTES RESOLUCIÓN DIAN 8636 DIC. 18/98
AUTORRETENEDORES RESOLUCIÓN DIAN 09698 DE NOV. 24/2001
RESPONSABLES Y RETENEDORES I.V.A.
DESTINO
BOGOTÁ (CUNDINAMARCA)


7 196083141
*PREFIXO NÚMERO

REMITENTE DE
Dirección: T/ 120 A # 129 D - 27 APTO 209 BL 5
Teléfono: 3142303931 NIT./CC. 3142303931

DESTINATARIO PARA
Dirección: CRA 13 # 27 - 40 PISOS 3-5-7-10
Teléfono: 5870000 NIT./CC. 5870000

REC. EN SERVIENTREGA	ENT. SERVIENTREGA	DICE CONTENER	VOL	L	A	A	PESO (KILOS)	No. PIEZAS	MODALIDAD DE PAGO
utilizado			0	0	0	1	1		CONTADO/AEREO/SELETE

REMITENTE NOMBRE LEGIBLE Y SELLO
NO JOYAS NO DINERO
EL DESTINATARIO RECIBIÓ A CONFORMIDAD

HORA
\$ V/R DECLARADO \$ V/R FLETES \$ V/R OTROS
FECHA
7 196083141

NOMBRE LEGIBLE, C.C., FIRMA Y SELLO
DOCUMENTO UNITARIO

DESTINATARIO
V/R TOTAL 3.500

2

A PILOT STUDY WITH KITOSCELL™ IN THE TREATMENT OF KELOIDS AND HYPERTROPHIC SCARS CAUSED BY BURNS IN PEDIATRIC PATIENTS

J Armendariz-Borunda^{1,2,4}, D Medina-Preciado², I Gonzalez-García², RA Miranda², I Lyra-Gonzalez¹, R Magaña-Castro⁴, P Peña-Santoyo⁴, S Garcia-Rocha², CA Bautista², J Godoy², J Flores-Montana³, M Vazquez-Del Mercado⁵, JF Muñoz-Valle⁵, J Floresvillar-Mosqueda¹.

Institutional affiliation

¹Institute for Molecular Biology in Medicine and Gene Therapy, CUCS, University of Guadalajara, Department of Molecular Biology and Genomics.

² O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara

³ Faculty of Medicine, Autonomous University of Chihuahua

⁴ Cell Therapy and Technology, S.A. de C. V. Mexico, D.F.

⁵ Institute for Rheumatology and Muscle-Skeletal Research, CUCS, U de G

Short title: Efficacy of Kitoscell™ in scarring reversal

Contact information

Corresponding Author: Dr. J. Armendariz-Borunda

Department of Molecular Biology and Genomics,
CUCS, University of Guadalajara. P.O. Box 2-123, Guadalajara, Jalisco 44281,
Mexico

E-mail: armdbor@gmail.com

Phone: (52)33-10585317. Fax: (52)33-10585318

Abstract

Aim An open, prospective pilot study was conducted to evaluate safety and efficacy of **Kitoscell™** in the form of an 8% gel topically administrated, in the resolution of hypertrophic and keloid scars acquired as sequels of burns in pediatric patients.

Methods This was an open, pilot study with duration of 6 months, where 8% **Kitoscell gel** was administered via topical three times a day to 33 pediatric patients with hypertrophic scars and/or keloids caused by burns. Improvements were evaluated by the Vancouver scale and a Visual Analogue Scale. Safety parameters were determined by observing the presence of adverse events and monitoring laboratory and haematology parameters.

Results All patients treated with **Kitoscell™** after 6 months presented a variable but statistically significant response to the treatment.

Nine out of 33 patients (27.27%) had their scores decreased in the Vancouver classification in more than 55%, 22 patients (66.66%) decreased from a 30 to 45%, while 2 patients (6.06%) had 30% or less.

Patients did not show serious adverse effects. By the end of the treatment they did not have laboratory alterations that compromised their health that would interfere with the treatment. Hepatic profile and haematology data were normal throughout the entire protocol.

Conclusions Topical administration of **Kitoscell® gel at 8%**, administrated **three times a day** is effective and safe in the treatment of hypertrophic scars and/or keloids caused by burns in children.

Introduction

Hypertrophic scars and keloid disease are benign dermal tumors frequently associated with a familial predisposition occurring in specific races. It is believed that their presence is promoted by a specific genetic makeup. These disorders are dermis fibroproliferative ailments that occur after trauma, surgery, burns, inflammation (tattoos, injections, piercings, acne, etc.) and eventually its incidence is spontaneous. These are consequence of an excess in the synthesis and deposit of collagen in the dermis and the subcutaneous tissue (1, 2). The appearance of these defects in abnormal wound healing process is influenced by the race of the patient, being the Hispanics, Africans and orientals the most prone to have it. Also, it has been described a higher incidence in young patients, possibly due to a greater capacity to synthesize collagen or larger tension in the skin. However, presence of these raised scars could be found at any age (1, 3, 4).

Throughout the years, hypertrophic and keloid scars were considered similar. However, it is clear now that keloid scars are lesions of a tumorous aspect of red or purple color that progressively spread beyond the margin of the original wound, invade neighboring normal tissue, do not present a spontaneous regression and show a high tendency to recur after excision. Hypertrophic scars are fibrotic and erythematous scars; they remain within the boundaries of the original injury, they may present spontaneous regression and seldom recur after surgical excision (4).

The regular repair process of any given lesion consists of three phases; inflammation, proliferation and remodeling where a number of cytokines ($TGF\beta$, $TNF\alpha$, EGF, PDGF, VEGF, IGF-1, etc.) maintain the balance between degradation and biosynthesis of extracellular matrix (ECM) to obtain optimal tissue reparation or normal wound healing (1,3). Routine degradation of extracellular matrix (ECM) takes place by the action of Matrix Metalloproteinases (MMP's), though the excessive synthesis of collagen, fibronectin and proteoglycans or a deficient ECM

degradation and remodeling, could render an abnormal skin lesion which invariably results in the formation of either hypertrophic scars or keloids (1). Up to now, there is no satisfactory treatment for these skin disorders.

Pirfenidone [Kitoscell™, a chemical moiety constituted by 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone], is a wide-spectrum antifibrotic drug that modulates diverse cytokines action, *i.e.*, TGFβ, TNFα, EGF, PDGF, VEGF, IGF-1, FGF, IFNγ, IL-1, IL-6 and IL-8 (5-13) and it has shown promising effects in both, *in vitro* and *in vivo* settings in the prevention and regression of pulmonary fibrosis, peritoneal sclerosis, hepatic cirrhosis, uterine fibromyoma, renal interstitial fibrosis and keloid scars in experimental models (6, 7, 8, 9, 11, 12, 15). Recently, our group reported an important effect of Pirfenidone on the adverse events of mammary implants using an animal model (6). Mammary implantation, the most frequent aesthetic surgery in humans, may present several complications after surgery, such as swelling, capsule contracture, hardness and pain. Pirfenidone reduced capsule thickness around submammary tissue, fibroblast-like cell proliferation and recruitment of inflammatory cells (6).

Additional data in children have shown that Pirfenidone is well tolerated in higher doses than those used here with no evidence of dependency. Furthermore, no toxicity effects were noted and only minor adverse events were present (5).

Based in the evidence shown above, we conducted the present open, pilot study to evaluate the safety and efficacy of Kitoscell™ gel in the treatment of a variety of keloid and hypertrophic scars caused by burns.

Methods

Study design and population

Selection of the appropriate study population represented a cardinal aspect of this pilot study.

This open, prospective, pilot study was designed to be carried out with six months duration to evaluate safety and efficacy Kitoscell™ [5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-

pyridone] gel at 8% concentration in the treatment of keloid scars and hypertrophic scars caused by extreme burns from different etiologies (Figure 1).

Regulatory authorities and Ethics Committees from Hospital Civil de Guadalajara and COFEPRIS (Federal Commission for Protection against Sanitary Risks) approved the conduction of this protocol (along with patient information sheets and consent forms) with the number 712/06 and 07330060100030 respectively.

This study was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki and with local laws and regulation applicable to the use of new therapeutic agents in Mexico.

Basically, all patients included were recruited at Unidad de Quemados (Burns Unit) from Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, and all of them were under 16 years of age. This Unit is a concentration center for this kind of disorders which provides specialized medical care to pediatric patients from neighboring states to Jalisco where is located the city of Guadalajara.

Thirty three pediatric patients were included and their respective parents were informed of all procedures. Thus, the corresponding consent forms were signed before initiation of the protocol. Psychological care was provided to parents and patients during the entire study.

Pediatric patients included were 55% females and 45% males and presented pathological scars caused by burns not previously treated with any kind of corrective treatment for scars. Scars were present in different parts of the body.

Although scars in patients were of different time of evolution (Figure 2), all of them satisfied the international criteria associated with these skin disorders.

Kitoscell™ administration

Kitoscell™ gel at 8% was formulated with purified water, N-methylpyrrolidone, Macroglycerol Hidroxyestearate, 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone, Triethanolamine, Carbomer, Diazolidinil urea and Iodopropinil-butylcarbamate. It was topically administrated three times a day for six months. Application was followed by washing the affected area with neutral soap. In the case where the scar was in face, neck or arms (unclothed area) a sun-blocker cream was required.

Exclusion criteria applied to subjects whom voluntary withdraw to participate in the study, also important clinical and laboratory abnormalities were a cause of exclusion as well as violation of protocol o by investigators' decision due to medical or non medical reasons.

Scar clinical assessment

Elaboration of a clinical history and dermatological clinical assessment were elaborated by determining clinical characteristics of the scar based in the Vancouver scale which essentially evaluates: Scar pliability, height, width, vascularity, redness and hyperpigmentation.

Also, in this study components and dimensions of the scarring were assessed on monthly basis by an internal panel composed by trained clinicians, plastic surgeons and dermatologist which included some of the authors in this paper, to obtain standardized, calibrated digital images of scars with a 100 mm visual analog scale (VAS) as well as the clinical characteristics based in the Vancouver scale.

Clinical improvements of the corresponding scars were registered month by month.

Safety parameters

These assessments were carried out during the entire protocol on monthly basis and consisted for local tolerance at the scar site, adverse events related with the gel, laboratory measurements (hepatic profile and haematology) and vital signs.

Results

Unpublished previous studies conducted by our group on the pharmacokinetics and bioavailability of Kitoscell™ gel in healthy subjects (data not shown), enable us to propose the dose and frequency of topical application on the keloid and hypertrophic scars. Thus, this study included 33 pediatric patients, 18 males and 15 females and it was performed as described in Methods section. This scarring incidence is congruent with previous observations were both conditions have a similar prevalence in male and female gender.

Efficacy

Patients that were included in the study presented a minimum score of 9 according to the Vancouver scale and a maximum of 13 and presented a time of evolution from 3 to 36 months (11 months average) (Fig. 3). Although it is evident that improvement was observable and conspicuous on individual basis, data in this paper is presented as average of multiple measurements, which in our mind, represents a more reliable demonstration of Kitoscell™ efficacy.

Patients were evaluated at the beginning, during and at the end of the treatment according to the Vancouver scale (Scar pliability, height, width, vascularity, redness and hyperpigmentation) and by means of a Visual Analogue Scale (VAS).

Essentially, the overall results obtained at the end of the treatment demonstrated an important improvement in most characteristics measured. Parameters evaluated with VAS and Vancouver scale demonstrated a scar improvement ranging from 55% to 23% (Fig. 3).

Safety

The patients that joined this study received follow-up in search for abnormal situations indicated in the Methods section, though no serious adverse events were observed in any of the patients. Only minor adverse events like rash and local erythema in 4 out of 33 patients (12%) were transiently present, which were resolved on their own an hour after topical application of Kitoscell™.

Kitoscell™ application did not induce any abnormal variation in laboratory parameters indicated in Table 1 (AST, ALT, Hemoglobin and Platelets). Vital signs were not altered or affected (data not shown).

Finally, representative paired digital images are shown in Figures 4, 5 and 6 to substantiate Kitoscell™ action.

Discussion

Prevalence of keloid scars is between 4.5% and 16% of all scarring processes. Each year, 100 million people have scar problems, as a result of 55 million elective surgeries and 25 million post-traumatic surgeries (17).

Burns are an important cause for the presence of abnormal scars affecting from 30% to 70% of the cases (18). In Mexico, there is an annual estimate of more than 10 000 burn patients that required special attention in the hospitals (19). The difficulty for keloids treatment caused by burns is due to the existent differences between its characteristics and any other etiology.

It has been shown that post-burn lesions give rise to activation of an inflammatory cascade associated with the liberation of series of mediators related with the progression of the lesion, amplification of the inflammatory response and the recruitment of immune/inflammatory cells. After 3 days of the lesion it has been observed an increment in the levels of proinflammatory cytokines, *i.e.*, TNF- α , TGF β , IL-6 and MCP-1. T cells ($\gamma\delta$ subtypes) play an important role in the

immunopathology since this is the only subtype of T cells that regulate the inflammatory response in the lesion zone by the burn (20). Our data found here and additional unpublished data, have demonstrated that Kitoscell™ possess a potent anti-TNF α and anti-TGF β action. This correlates with its potent anti-inflammatory action and the decreased height and width of the scars.

Another characteristic of these lesions is the increment of collagen type I, decrease in the collagen type III and a reduction of the extracellular space, this collagen is found with a parallel orientation (block appearance) and a density incremented, causing the extracellular space to be reduced (21). We have shown that Kitoscell decreases substantially the expression of various collagens and other pro-fibrogenic genes (6, 15).

Nowadays there is a wide diversity of treatments for these pathologic scarring processes, though none of them are satisfactory.

Thus, surgery accounts for a great variety of methods to eliminate scars, though with poor results and with recurrence rates of 40% to 100%. When a combination of surgery and corticosteroids or steroid injections and pressure-therapy, radio-therapy among others, better results have been achieved with a recurrence rate at 5 years of 8% to 50% (3, 16, 22).

Application of intralesional steroids (Triamcinolone) has been considered a relative effective drug in the treatment of keloids. It possesses an efficacy of 50% and 80%. Its action mechanism is the inhibition in fibroblastic cells proliferation, inhibition of collagen synthesis and TGF- β 1, TGF- β 2 and SMADs by the keratinocytes, and increment in the production of MMPs. However, this kind of treatments posse shortcomings; *i.e*, serious adverse events are present in 63-75% of the patients that can go from telangiectasias to cases of Cushing syndrome (3, 16, 22).

Pressure-therapy is considered the preferred conservative therapy in the treatment of scars since 1970, especially if caused by burns. The traditional consensus is

that 25 to 40 mm Hg pressure is ideal for this purpose. Studies have shown that the efficacy of this treatment fluctuates between 18 and 60%, with a rate of recurrence of more than 80% (16, 22, 23).

Radiation is largely used in combination with surgical excisions. It is administered in fraction therapy with a total dose of 12 to 15 Gy. Its effective rate is more than 65% in a short term with a recurrence of up to 73%. Again, there is problem with the undesirable effects that are present with this therapy which are hyper or hypo pigmentation, erythema, teleangiectasia, and atrophy. Besides, it is contraindicated in pediatric population and pregnant women, since there is a carcinogenic and teratogenic risk (16, 22).

Silicon has been used since 1980 principally in patches. Its mechanism of action has not been described with certainty, however has been postulated that its activity to hydrate over the lesion has an analog function to the cornea stratum. It has been observed in studies *in vitro* that this hydration over the keratinocytes, alters the secretion of growth factors, affecting fibroblast function and the production of collagen (16, 22, 23).

Recently, promising results on scar management have been reported by Ferguson and collaborators (24). They have shown that scar improvement can be prophylactically achieved with intradermal injections of Avotermin (recombinant human TGF β 3) in concentrations ranging from 0.25 to 500 ng/100 μ l per linear cm of wound margin. Avotermin was applied to both margins of 1 cm, full-thickness skin incisions, before wounding and 24 h later in healthy man and woman. Primary endpoints were visual assessment of scar formation at 6 months and 12 months after wounding. Different from what is shown in this manuscript, their proof of concept is essentially based in an anticipated, prophylactic administration of human recombinant TGF β 3, rather than a therapeutically induced skin scarring regression as described here.

In this article we studied the efficacy and safety of Kitoscell™ in the treatment of hypertrophic and keloids scars presented in pediatric patients as a consequence of extensive burns. Thirty three cases were evaluated using the Vancouver scale for scars and a Visual Analog Scale. Scars had an average of scarring evolution of 11-12 months. At the end of the treatment, a dramatic reduction in all parameters studied was achieved. Kitoscell™ did not induce any significant abnormalities in the laboratory parameters measured indicating its safety use in pediatric patients. Kitoscell™ has shown to be an excellent therapeutic option against the pathologic fibroproliferative cutaneous processes caused by burns in pediatric patients, being a drug with an important efficacy and no adverse effects.

References.

1. Metcalfe AD, Ferguson MWJ. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *J R Soc Interface* 4: 413-437, 2007.
2. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic Scars and Keloids – A Review for Their Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Management. *Dermatol Surg*. 35: 171-18, 2009.
3. Butler PD, Longaker MT, Yang GP (2008) Current Progress in Keloid Research and Treatment. *J Am Coll Surg* 206: 731-741.
4. O'Sullivan ST, O'Connor TPF, O'Shaughnessy M (1996) Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids. *Ann R Coll Surg Engl* 78: 168-175.

5. Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, O'Neill BP, Fox E, MacDonald T, Beck H, Packer RJ (2007) Phase I Trial of Pirfenidone in Children with Neurofibromatosis 1 and Plexiform Neurofibromas. *Pediatr Neurol* 36: 293-300.
6. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, Rincón AR, Armend'ariz-Borunda J (2008) Pirfenidone Prevents Capsular Contracture After Mammary Implantation. *Aesth Plast Surg* 32: 32-40.
7. Hirano A, Kenehiro A, Ono K, Ito W, Yoshida A, Okada C, Nakashima H, Tanimoto Y, Kataoka M, Gelfand EW, Tanimoto M (2006) Pirfenidone Modulates Airway Responsiveness, Inflammation, and Remodeling after Repeated Challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 35: 366-377.
8. Shimizu T, Kuroda T, Hata S, Fukagawa M, Margolin SB, Kurokawa K (1998) Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int* 54: 99-109.
9. Byung-Seok L, Margolin SB, Nowak RA (1998) Pirfenidone: A Novel Pharmacological Agent That Inhibits Leiomyoma Cell Proliferation and Collagen Production. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 219-223.
10. Hale ML, Margolin SB, Krakauer T, Roy CJ, Stiles BG (2002) Pirfenidone Blocks the In Vitro and In Vivo Effects of Staphylococcal Enterotoxin B. *Infect Immun* 70: 2989-2994.
11. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN (1999) Effects of Pirfenidone on Transforming Growth Factor- β Gene Expression at the Transcriptional Level

- in Bleomycin Hamster Model of Lung Fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 291: 367-373.
12. Nathan SD (2006) Therapeutic Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Evidence-Based Approach. *Clin Chest Med* 27: S27-S35.
13. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y (1999) Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with a New Antifibrotic Agent, Pirfenidone: Results of a Prospective, Open-label Phase II Study. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1061-1069.
14. Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ (1990) Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil* 11(3): 256-260.
15. Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, Rincon AR, Lucano S, Sandoval AS, Salazar A, Berumen J, Alvarez A, Covarrubias A, Arechiga G, Garcia L (2006) A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using Pirfenidone. *Gut* 55: 1663-1665.
16. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP (2006) Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 117: 286-300.
17. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MWJ (2003) Skin Scarring. *BMJ* 326: 88-92.
18. Bombaro KM, Engrav LH, Carrougner GJ, Weichman SA, Faucher L, Costa BA, Heimbach DM, Rivara FP, Honari S (2003) What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns?. *Burns* 29: 299-302.
19. Rangel H (1999) Las quemaduras: un problema de salud en México. 1: 4.

20. Daniel T, Thobe BM, Chaudhry IH, Choudhry MA, Hubbard WJ, Schwacha MG (2007) Regulation of the postburn wound inflammatory response by $\gamma\delta$ T-cells. Shock 28: 278-283.
21. Rawlins JM, Lam WL, Karoo RO, Naylor IL, Sharpe DT (2006) Quantifying Collagen Type in Mature Burn Scars: A Novel Approach Using Histology and Digital Image Analysis. J Burn Care Res 27: 60-65.
22. Reish RG, Eriksson E (2008) Scar Treatments: Preclinical and Clinical Studies. J Am Coll Surg 206: 719-730.
23. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC (2006) Topical treatments for hypertrophic scars. J Am Acad Dermatol 55: 1024-1031.
24. Ferguson MWJ, Duncan J, Bond J, Bush J, Durani P, So K, Taylor L, Chantrey J, Mason T, James G, Lavery H, Occleston NL, Sattar A, Ludlow A, O'Kane S (2009) Prophylactic Administration of Avotermin for Improvement of Skin Scarring: Three Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase I/II Studies. Lancet 373: 1264-1274.

Figure Legends

Figure 1. Burn etiologic agents present in the cases in this open pilot study.

Figure 2. Months of scar evolution after burns per number of cases.

Figure 3. Efficacy. Patients were treated with **Kitoscell™** and evaluated with the Vancouver scale before treatment and at the end of six months of **Kitoscell™**. It is clearly evident the improvement shown in all cases regardless of the scar evolution time.

Figures 4, 5 and 6. Representative digital images showing the clear improvement in the parameters of the Vancouver scale. Before treatment (left panel); six months after treatment (right panel).

Tables

Table 1. Serum safety levels		
	Basal / Final	Average
Hemoglobin (g/dL)	13.1 / 13.3	13.1
Platelets (/mm³)	288515 / 310121	306788
AST (U/L)	25 / 26	25
ALT (U/L)	20 / 20	20

Figure 1

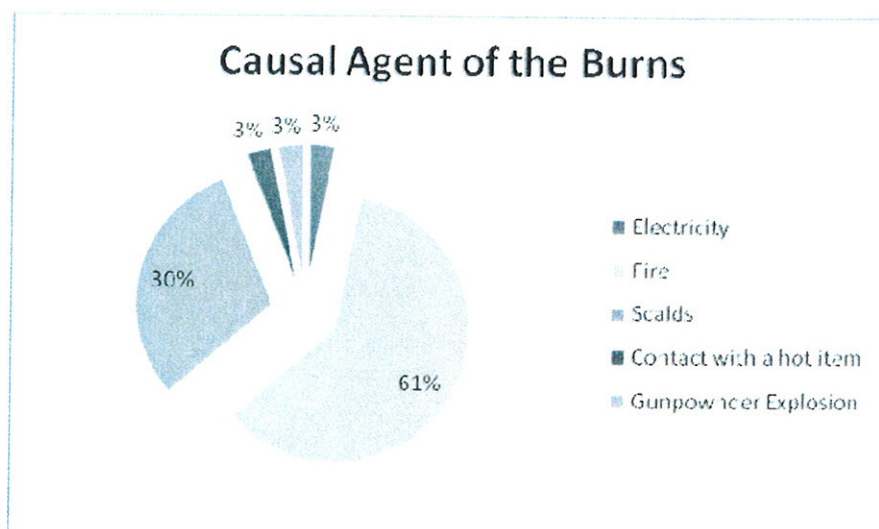


Figure 2

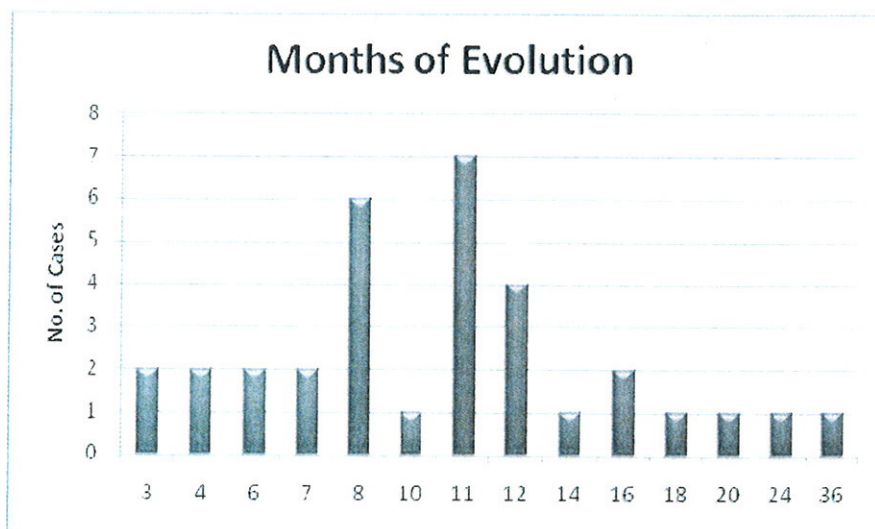


Figure 3

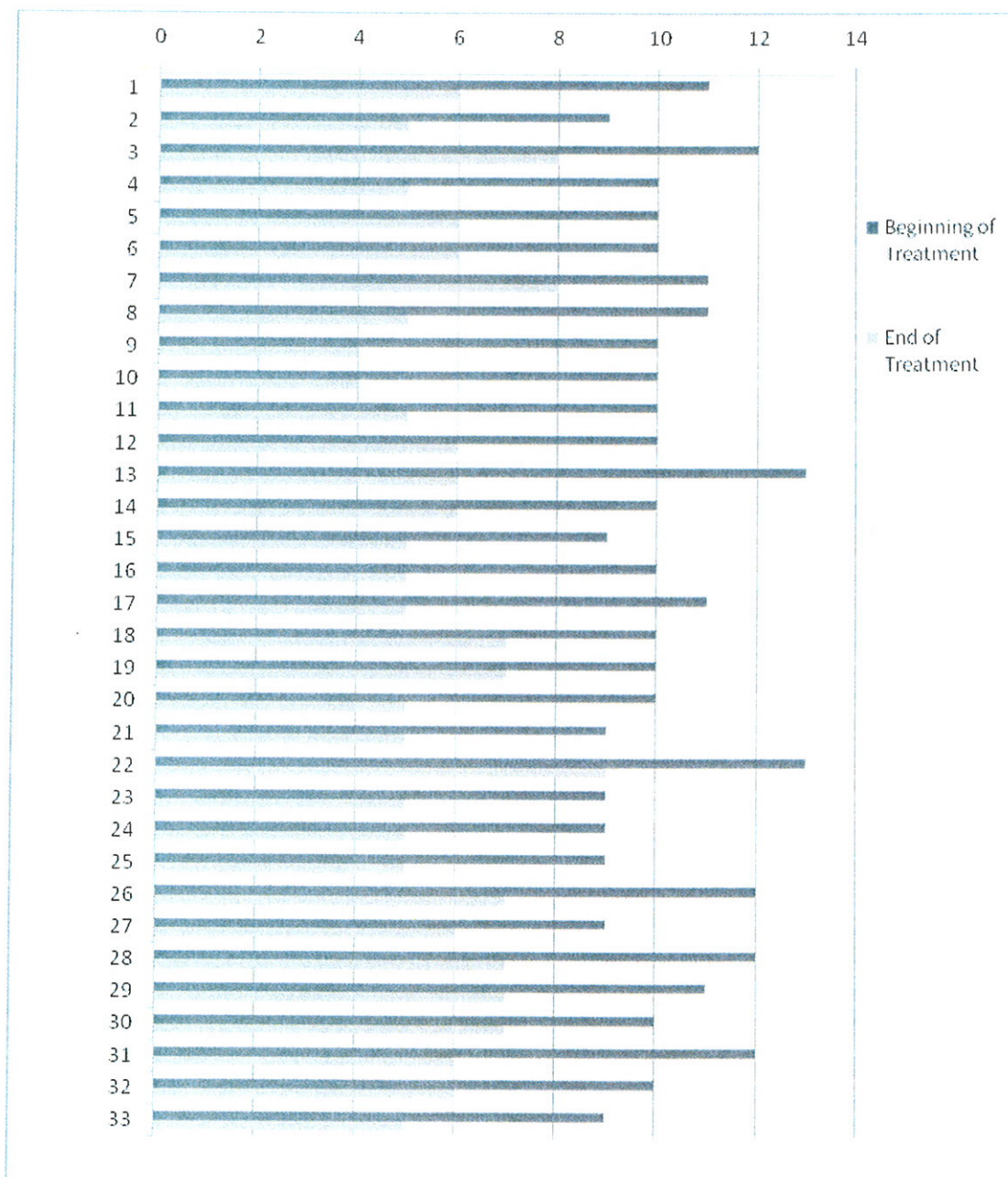


Figure 4

[Click here to download high resolution image](#)

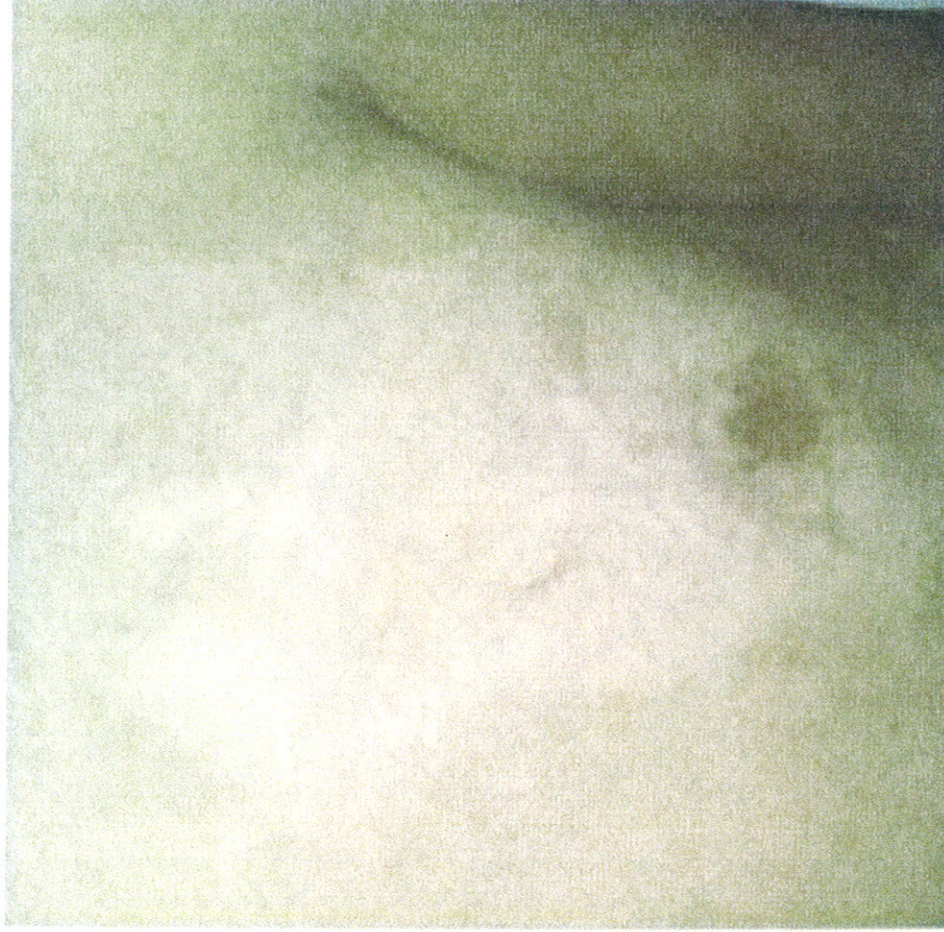
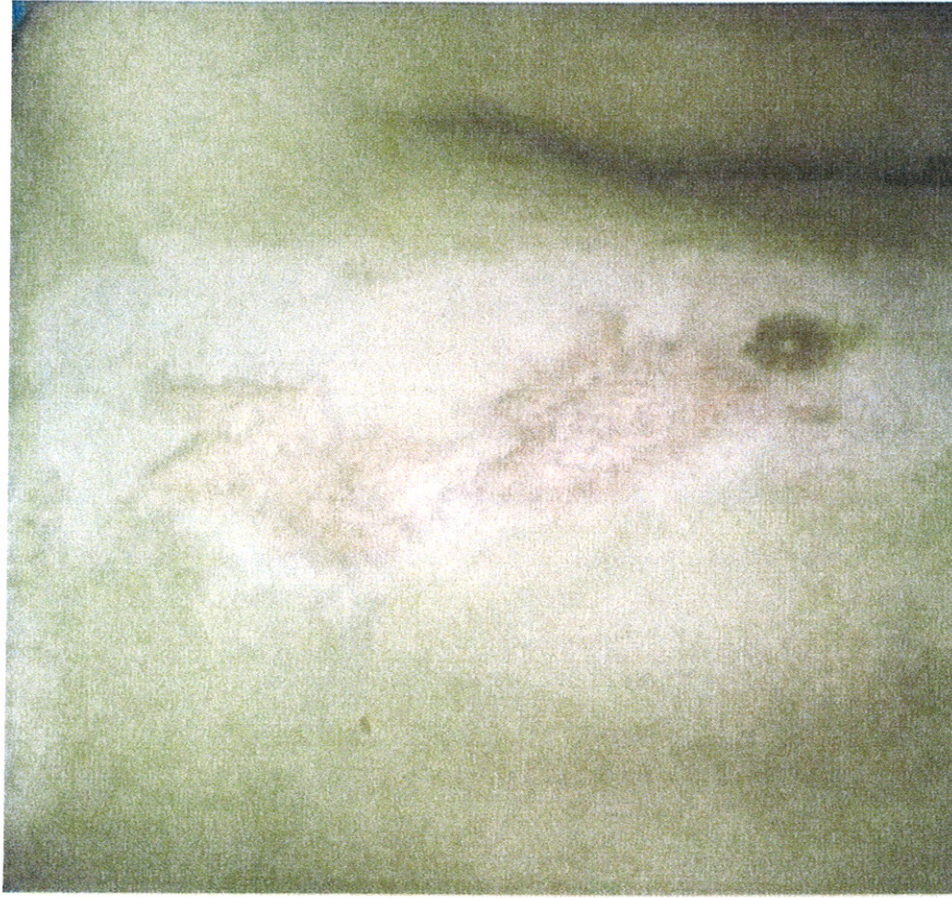


Figure 5

[Click here to download high resolution image](#)

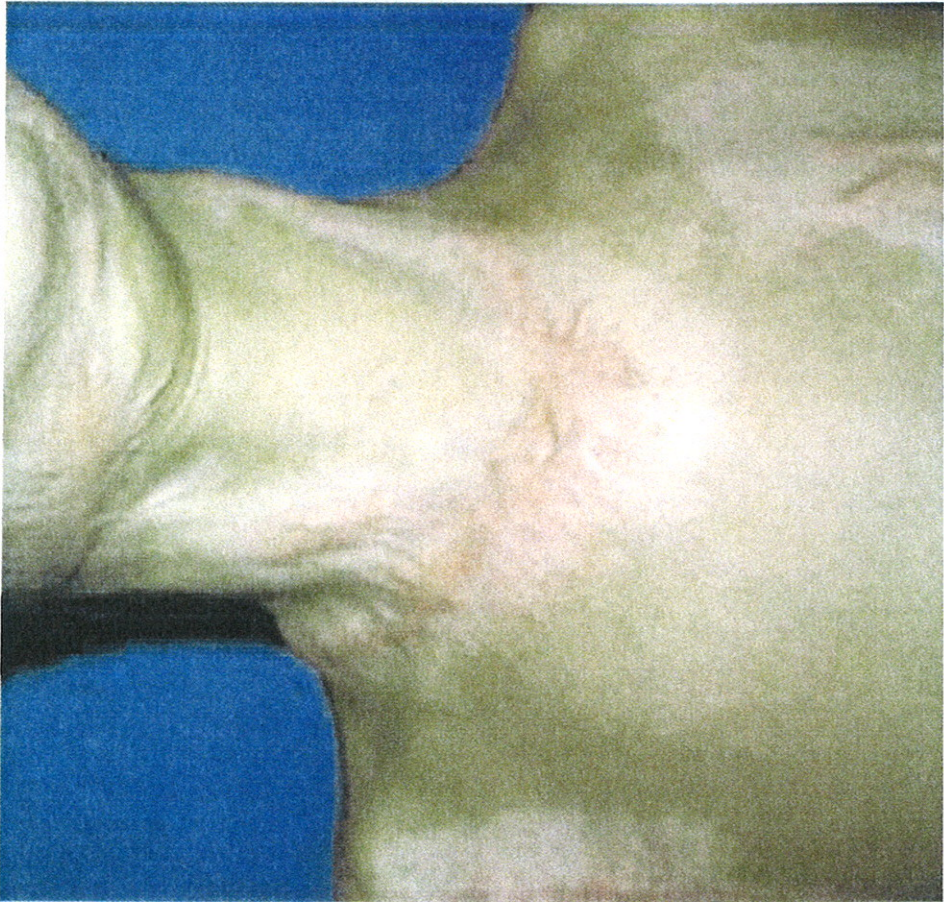


Figure 6

[Click here to download high resolution image](#)



A Controlled Clinical Trial With Pirfenidone in the Treatment of Pathological Skin Scarring Caused by Burns in Pediatric Patients

Juan Armendariz-Borunda, PhD,*† Ivan Lyra-Gonzalez, MD,* David Medina-Preciado, MD,† Ignacio Gonzalez-García, MD,† Daniel Martinez-Fong, MD, PhD,‡ Rodolfo Ariel Miranda, MD,† Rogelio Magaña-Castro, MSc,§ Pedro Peña-Santoyo, MD,§ Sergio Garcia-Rocha, MD,† Carlos Alfredo Bautista, MD,† Jesus Godoy, MD,† Jesus Flores-Montana, MD,¶ Jorge Floresvillar-Mosqueda, PhD,* Oscar Armendariz-Vazquez, MD,* Martha Silvia Lucano-Landeros, MD,* Monica Vazquez-Del Mercado, MD,|| and Maria G. Sanchez-Parada, MD*

Background: Pathologic skin scarring reversion remains a big challenge for surgeons, as disfiguring scars have a dramatic influence on patient's quality of life.

Methods: A controlled clinical trial was conducted to evaluate 8% pirfenidone (PFD) gel administered topically 3 times a day during 6 months to 33 pediatric patients with hypertrophic scars caused by burns. A total of 30 patients with hypertrophic scars with identical Vancouver Scar Scale values were treated with pressure therapy and included as controls. Improvements were evaluated by Vancouver Scar Scale and a Visual Analog Scale. Safety parameters were determined by the presence of adverse events and monitoring laboratory and hematology parameters.

Results: Patients treated with PFD during 6 months presented a continuous monthly statistically significant scar regression in comparison with the initial Vancouver measurement ($P = <0.001$). PFD group showed a higher improvement of all scar features as compared with control group treated with pressure therapy ($P = <0.001$). In the PFD group, 9 of 33 patients (27%) had their scores decreased in Vancouver classification by more than 55%, 22 patients (67%) had a 30% to 45% decrease, whereas 2 patients (6%) had a 30% decrease or less. Control group treated with pressure therapy showed a slight improvement in 16% of cases on an average. Patients did not show serious adverse effects or laboratory alterations throughout the study.

Conclusions: Topical administration of 8% PFD gel 3 times a day is more effective and safe in the treatment of hypertrophic scars caused by burns in children, as compared with standard pressure therapy.

Key Words: pirfenidone, burn scars, pathological skin scarring, Vancouver Scar Scale, scar regression, burns, scar, pediatric burns

(*Ann Plast Surg* 2012;68: 22–28)

Pathologic skin scarring following surgical procedures, trauma, and specially burns is a great concern for patients and a challenging problem for clinicians, despite increased knowledge of

wound healing.^{1,2} Peacock defined hypertrophic scarring as a scar raised above the skin level that stays within the confines of the original lesion.²

Almost 15 million patients undergo pathologic scarring every year in the developed world.³ Overall, 11 million hypertrophic scars and 4 million burn scars have been estimated, 70% of which occur in children.⁴ This problem represents a major aesthetic, psychological, and physical problem around the world.

Various factors including location of injury and ethnic background may predispose a patient to development of keloid or hypertrophic scars; these can also appear with the stimulus of surgery, piercing, burns, lacerations, abrasions, tattoo placement, vaccinations, insect bites, and any inflammatory process such as acne, chickenpox, or folliculitis.¹

Hypertrophic scars originate as a result of failure of normal wound healing.⁵ Clinically, we now understand that hypertrophic scars remain confined to the borders of the injury and usually retain the shape,⁶ which may have phases of reactivation and enlargement.²

The regular repair process of any given lesion consists of the following 3 phases: inflammation, proliferation, and remodeling, where a number of cytokines (transforming growth factor [TGF]- β , tumor necrosis factor [TNF]- α , epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, vascular endothelial growth factor [VEGF], insulin-like growth factor [IGF-1], etc) maintain the balance between degradation and biosynthesis of extracellular matrix (ECM) to obtain optimal tissue reparation or normal wound healing.^{7,8} Routine degradation of ECM takes place by the action of matrix metalloproteinases, although the excessive synthesis of collagen, fibronectin, and proteoglycans along with a deficient ECM degradation and remodeling could render an abnormal skin lesion, which invariably results in the formation of either hypertrophic scars or keloids.⁷ To date, there is no satisfactory treatment for these skin disorders.

Pirfenidone (PFD) is a wide-spectrum antifibrotic drug that modulates diverse cytokines action, involving TGF- β , TNF- α , epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, VEGF, IGF-1, fibroblast growth factor, interferon- γ , interleukin (IL)-1, IL-6, and IL-8,^{9–11} and it has shown promising effects in in vitro and in vivo settings. Also, PFD has proven effective in the prevention and regression of pulmonary fibrosis, peritoneal sclerosis, hepatic cirrhosis, uterine fibromyoma, left ventricular fibrosis, renal interstitial fibrosis, and breast capsular contracture in experimental models.^{10–19}

Additional data in children with neurofibromatosis type 1 have shown that PFD is well tolerated in higher doses than those used in this clinical trial, with no evidence of dependency. Furthermore, no toxicity effects were noted and only minor adverse events that do not represent major health risks were present.⁹

On the basis of the evidence shown above, we conducted this controlled clinical trial to evaluate the efficacy of pressure therapy,

Received January 20, 2011, and accepted for publication, after revision, March 20, 2011.

From the *Department of Molecular Biology and Genomics, Institute for Molecular Biology in Medicine and Gene Therapy, CUCS, University of Guadalajara, Guadalajara, Mexico; †OPD, Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Mexico; ‡Department of Physiology, Biophysics and Neurosciences, CINVESTAV, Mexico D.F., Mexico; §Cell Therapy and Technology, S.A. de C.V., Mexico D.F., Mexico; ¶Faculty of Medicine, Autonomous University of Chihuahua, Chihuahua, Mexico; ||Institute for Rheumatology and Musculoskeletal Research, CUCS, University of Guadalajara, Guadalajara, Mexico.

Conflicts of interest and sources of funding: none declared.

Reprints: Juan Armendariz-Borunda, PhD, Department of Molecular Biology and Genomics, CUCS, University of Guadalajara, Sierra Mojada 950, Guadalajara, Jalisco 44281, Mexico. E-mail: armdbor@gmail.com.

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0148-7043/12/6801-0022

DOI: 10.1097/SAP.0b013e31821b6d08

which represents the most common therapy worldwide for scar treatment, compared with PFD gel, which represents a new therapy in the treatment of pathologic skin scarring caused by burns. Our results clearly showed that patients who received pressure therapy to treat their scars were less prone to obtain significant improvements in all scar features at the end of 6 months of this controlled clinical trial. Patients treated with 8% PFD gel underwent significant clinical improvements, measured using Vancouver Scar Scale (VSS) and Visual Analog Scale (VAS).

METHODS

Study Design

This open, controlled, prospective, and pilot clinical trial was designed to be carried out in 6 months duration to evaluate safety and efficacy of PFD (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone) gel at 8% concentration in the treatment of hypertrophic scars caused by burns from different etiologies. The medication was administered 3 times a day in the form of 8% gel manufactured according to good manufacturing practices (GMPs) and good laboratory practices (GLPs), and sanitary regulations enforced by the Federal Commission for Protection against Sanitary Risks.

Regulatory authorities and Ethics Committees from Hospital Civil de Guadalajara and the Federal Commission for Protection against Sanitary Risks approved the conduction of this protocol (along with patient information sheets and consent forms) with numbers 712/06 and 07330060100030, respectively. Also, this study was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki and with local laws and regulation applicable to the use of new therapeutic agents in Mexico.

All patients included were recruited at “Unidad de Quemados” (Burn Unit) from Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. This Unit is a concentration center for this kind of disorders, which provides specialized medical care to pediatric patients from neighboring states to Jalisco, where the city of Guadalajara is located.

All procedures were informed to the parents of enrolled patients. Thus, the corresponding consent forms were signed before initiation of the protocol.

Patients enrolled in this clinical trial had scar evolution time ranging from 3 to 36 months and clinical characteristics of hypertrophic scars in PFD and pressure therapy were closely comparable. Psychological care was provided to parents and patients during the entire study.

Infection or systemic alterations (shock, renal or hepatic failure, etc) in postburn period were considered a reason for exclusion.

Study Group

A total of 33 pediatric patients with burn scar were enrolled for treatment with 8% PFD gel 3 times a day for 6 months, to evaluate the drug effect on the scar tissue.

Patients were clinically monitored on a monthly basis, with a complete blood test to evaluate presence of systemic alterations like infections, liver or kidney alterations, or something that could represent a nonexpected variable. After 6 months of treatment, the efficacy of PFD was determined clinically by using the VSS.

Pediatric patients included in this group were 18 males (55%) and 15 females (45%), with age ranged from 3 to 16 years (mean age, 7.03; standard deviation, ± 3.56) who presented severe pathologic scars (VSS, 9–13 points) caused by burns, not previously treated with any kind of corrective treatment or drug. All patients enrolled had a scar evolution of more than 3 months. All patients had normal laboratory values for hepatic, renal, and serum levels at the beginning of the protocol and were followed up during the time of study.

Exclusion criteria applied to subjects who voluntarily withdrew to participate in this study. Also, patients were excluded because of the following reasons: important clinical abnormalities like sepsis, renal failure, or hepatic failure; violation of protocol; or investigators' decision due to medical or nonmedical reasons.

Control Group

In all, 30 patients were enrolled in the control group because they or their tutors chose not to take PFD. Instead, they decided to take the standard conservative treatment based on pressure therapy. This group was formed by 10 female (33.3%) and 20 male patients (66.33%), with age ranged between 4 and 13 years (mean age, 7.8; standard deviation, ± 2.71). As the study group, these patients presented severe burn scars (VSS, 9–13 points), with a time of evolution of more than 3 months, and had normal values for hepatic, renal, and serum levels at the beginning of the protocol.

Therapeutic garment utilization was performed with a pressure therapy for at least 23 hours a day with a mean pressure of 30 mm Hg during 6 months, following international standard measures. In addition, a massage was applied using body lubricant cream t.i.d.

Patients were clinically evaluated on a monthly basis and were compared with PFD group at the end of 6 months.

Drug Administration

In the study group, 8% PFD gel was topically administered in the scar area as a thin layer before cleaning with neutral soap, t.i.d. (every 8 hours) for 6 months, making sure that the gel was absorbed by the skin, and waiting for around 20 minutes before clothing. Patient's compliance was closely monitored with drug registration sheets. Recommendations to avoid prolonged sun exposure were given to patients and their parents. Drug-related adverse events were monitored throughout the study.

Previous studies conducted by our research team on the pharmacokinetics and bioavailability of PFD gel in healthy subjects enabled us to propose the dose and frequency of topical application on hypertrophic scars.¹¹

Clinical Assessment of the Scar

Clinical history and dermatological clinical assessment were elaborated by determining clinical characteristics of the scar based on VSS and VAS.

Vancouver Scar Scale

The VSS, first described by Sullivan in 1990 (Table 1), is perhaps the most recognized burn scar assessment method, which assesses the following 4 variables: vascularity, height/thickness, pliability, and pigmentation. Patient's perception of his/her respective scars is not factored into the overall score. The VSS remains widely applicable to evaluate therapy and as a measure of outcome in burn studies.^{20–22}

Visual Analog Scale

The multidimensional VAS is a photograph-based scale derived from evaluating standardized digital photographs in 4 dimensions (pigmentation, vascularity, acceptability, and observer comfort) as well as contour. It sums the individual scores to get a single overall score ranging from “excellent” to “poor.”^{23–25}

Also, components and dimensions of the scar were assessed on monthly basis by a blinded internal panel composed by clinicians, plastic surgeons, and dermatologists to obtain standardized clinical assessment and calibrated digital images of the scars.

Statistical Analysis

Statistical analysis by repeated measures Analysis of Variance was used to prove the significant difference between basal VSS

TABLE 1. Vancouver Scar Scale for Burn Injuries²⁰

Characteristic	Points	Measure
Pliability	0	Normal
	1	Supple
	2	Yielding
	3	Firm
	4	Adherent
Height	0	Normal
	1	1–2 mm
	2	3–4 mm
	3	5–6 mm
Vascularity	4	6+ mm
	0	Normal
	1	Pink
	2	Red
Pigmentation	3	Purple
	0	Normal
	1	Slightly
	2	Moderately
	3	Severely

and the next monthly measurements, whereas *t* test for paired samples and Mann-Whitney *U* test were used to compare Vancouver score

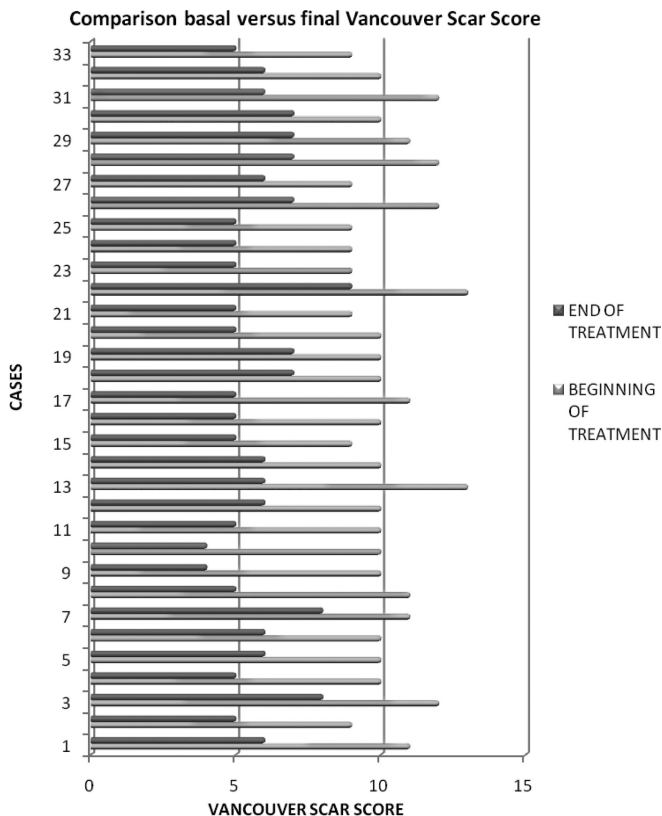


FIGURE 1. Patients were treated with PFD 8% gel and evaluated with the VSS before treatment and at the end of 6 months of treatment. A scar improvement in all cases, regardless of scar evolution time, is evident.

TABLE 2. Characteristics and Results of the Patients Enrolled

	PFD Group (n = 33)	Pressure Therapy Group (n = 30)
Epidemiology		
Patient's sex		
Men	18 (55%)	10 (33.3%)
Women	15 (45%)	20 (66.6%)
Age of the insult		
2–16 yr	Mean age = 7.03 SD = 3.56	Mean age = 7.8 SD = 2.71
Causal agent of the insult		
Fire	20 (61%)	16 (54%)
Scald	10 (30%)	10 (33%)
Electricity	1 (3%)	0 (0%)
Contact with hot item	1 (3%)	4 (13%)
Gunpowder explosion	1 (3%)	0 (0%)
Improvement of the Scar at the End of Treatment	PFD Group, n (%)	Pressure Therapy Group, n (%)
Reduction (%)*	<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> < 0.001
>55	9 (27)	0 (0)
30–45	22 (67)	0 (0)
<30	2 (6)	30 (100)
Serum Safety Levels	Basal/Final	Average
Hemoglobin (g/dL)	13.1/13.3	13.1
Platelets (per mm ³)	288515/310121	306788
AST (U/L)	25/26	25
ALT (U/L)	20/20	20

*This reduction was composed by the diminution of all features evaluated by Vancouver Scar Scale (VSS).

PFD indicates pirfenidone; SD, standard deviation; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

between both groups (PFD and pressure therapy). The confidence interval used in this study was 99%. Statistical Package for Social Sciences 15.0 statistical program was used to analyze the data.

RESULTS

PFD Efficacy

Patients included in the study (*n* = 33) were treated with 8% PFD gel t.i.d., presented a minimum score of 9 and a maximum of 13 according to VSS, and presented a time of evolution from 3 to 36 months (average, 11 months) (Fig. 1, Table 2).

It is evident that scar improvement was observable and conspicuous on an individual basis. Also, data in this article are presented as average of multiple measurements even in complicated cases like burns in flexor surface of joints (shoulder, elbow, neck, wrist, knee, etc), which represents a more reliable demonstration of PFD efficacy (Fig. 2).

This study included 33 pediatric patients, 18 males and 15 females aged between 3 and 16 years who received the medication as described in the Methods section. As part of this controlled clinical trial, we evaluated 30 patients who received only pressure therapy.

Since the first month, patients in the PFD group presented statistically significant scar regression in comparison with the initial Vancouver measurement (*P* = <0.001). This scar regression was continuous and progressive month after month, until reaching the sixth month of treatment.

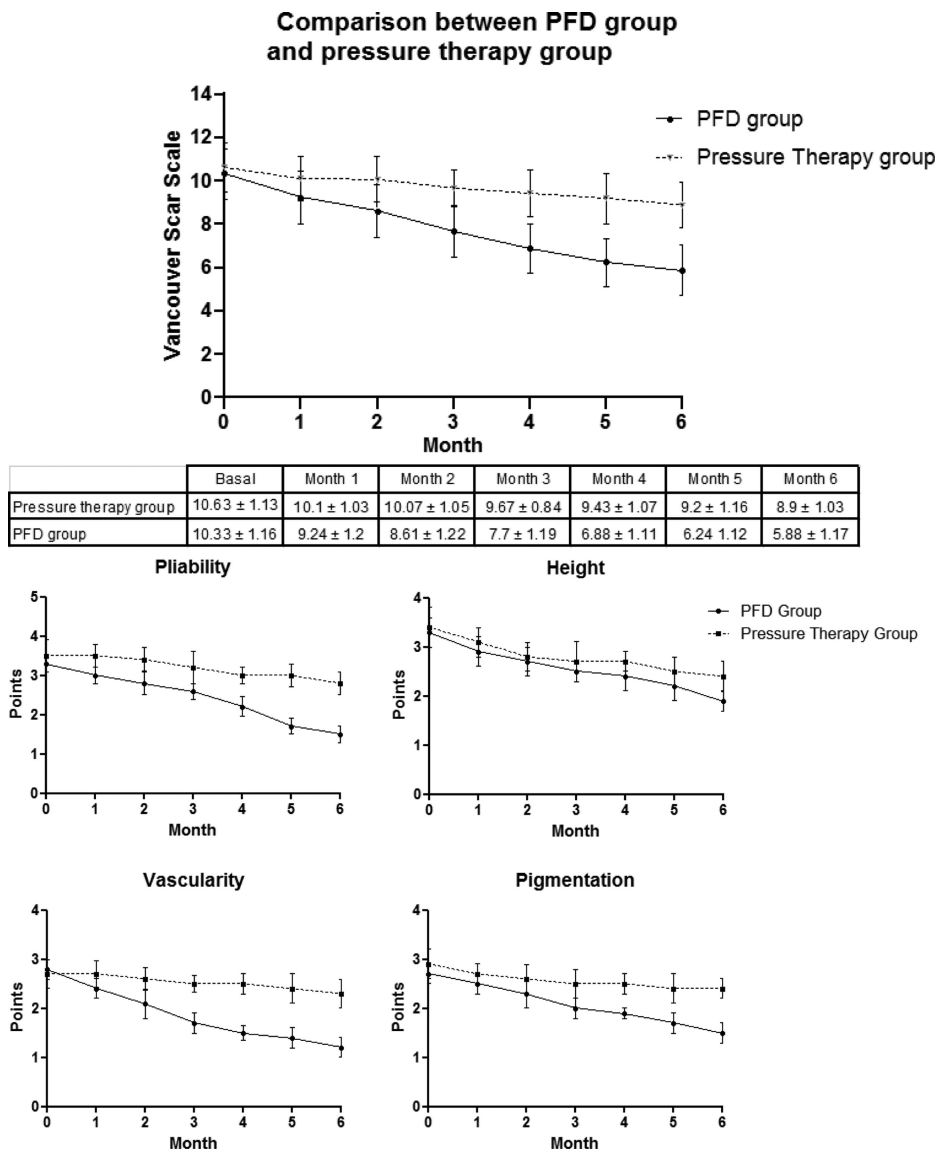


FIGURE 2. Graphical representation comparing total and point-by-point VSS score between both the groups. We observed an improvement of 34% in PFD group than pressure therapy group at the end of the study. Comparative month versus VSS values showed statistical significance ($P < 0.001$).

The monthly comparison of scar regression between both groups showed statistical significance between the treatments. Patients treated with 8% PFD gel t.i.d. experienced a higher improvement in VSS and VAS scores at every month's determination, as compared with patients treated with pressure only. These differences were more noticed at the end of 6 months of the study ($P = <0.001$) (Fig. 2, Table 2). Representative photographs of 2 patients treated with 8% PFD gel are shown in Figure 3.

As indicated in the Methods section, patients were evaluated at the beginning, during, and at the end of the treatment, following the VSS and VAS. Parameters evaluated with VAS and VSS demonstrated a scar improvement, where 9 of 33 patients (27%) had decreased their Vancouver score by more than 55%, 22 patients (67%) decreased it from 30% to 45%, whereas 2 patients (6%) had 30% decrease or less (Table 2). Patients in pressure therapy experienced only a 16% average decrease in VSS clinical features.

PFD Adverse Effects

Patients who joined this study were followed up searching for systemic and blood abnormalities as indicated in the Methods

section. Only minor adverse events like rash and local erythema in 4 of 33 patients (12%) were transiently present. These resolved on their own 1 hour after topical application of PFD.

PFD application did not induce any abnormal variation in laboratory parameters as indicated in Table 2 (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, hemoglobin, and platelets).

Control Group

Thirty patients aged between 4 and 13 years were included in the control group and received a conventional treatment by pressure therapy. As indicated for patients enrolled in the PFD group, patients included in the pressure therapy were chosen to have an initial basal VSS ranging from 9 to 12 points (closely comparable with PFD group).

All these patients were included once the acute phase post burn injury had passed (3–6 months of scar evolution).

At the end of the study, patients treated conventionally showed a slight but significant improvement of 16% on an average ($P = 0.001$).



FIGURE 3. Representative digital image showing improvement in the parameters of VSS in 2 patients treated with PFD. Upper left panel shows a male patient with a 7 months evolution shoulder scar; upper right panel shows the same patient at the end of the study. Inferior left panel shows a 6 months evolution neck burn contracture; inferior right panel shows the same patient at the end of the study with PFD treatment as indicated in the Method section. A great improvement in the physical appearance and movement of the recovered neck was evident.

Representative photographs of 2 patients treated with conventional treatment by pressure therapy are shown in Figure 4.

DISCUSSION

The understanding of how postburn lesions activate an inflammatory cascade associated with liberation of mediators related with progression of the lesion, amplification of inflammatory response, and recruitment of immune/inflammatory cells, like $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TGF-}\beta$, IL-6, and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) has advanced increasingly.²⁶

Our previous studies have found that PFD possesses a potent anti- $\text{TNF-}\alpha$ and anti- $\text{TGF-}\beta$ action. This correlates with its potent anti-inflammatory action and the decrease in height and width of the scars shown in this study.¹²

Also, PFD has been shown to substantially decrease the expression of various collagens and other profibrogenic genes,^{12,18} leading to stopping, controlling, and regression of collagen alterations in pathologic burn scars, and increment in collagen type I, decrease in the collagen type III, and reduction of the extracellular space and an increase in density.²⁷

Pressure therapy is the treatment most commonly used by occupational therapist and physiotherapist since the mid 19th century and its properties to improve scars, no matter the time of evolution, have been proved across the time by clinical experience, but only few studies have been performed to evaluate its real efficacy. Thus, the use of pressure in the treatment of pathologic skin

scarring still remains controversial, and even at present, no ideal treatment for this common skin ailment exists.^{28,29}

Other treatments like surgery, silicon patches, radiation, brachytherapy, and intralesional steroids have been used to eliminate scars, unfortunately with poor results, variable adverse effects, and high recurrence rates.^{8,18,30–32} Intralesional and topical therapies that act on a cellular level like mitomycin C, tamoxifen citrate, methotrexate, imiquimod and resiquimod, retinoids, calcineurin inhibitors, phenylalanylamine calcium channel blockers, botulinum toxin A, VEGF, basic fibroblast growth factor, hepatocyte growth factor, mannose 6 phosphate, interleukin-10, $\text{TGF-}\beta$ 3, antihistamines, and prostaglandin E2 had shown some promising results inducing the scar resolution.^{33–52} However, most of those strategies are applied as preventive therapy, which makes difficult their use in the actual reversal of scars.

In this controlled clinical trial, we evaluated and compared the efficacy and safety of PFD in treatment of fibroproliferative problems like pathologic skin scarring presented in pediatric patients as a consequence of extensive burns, with a control group composed of patients treated with conventional pressure therapy. All patients enrolled in both the groups were considered in remodeling phase of wound healing with an evolution time ranging from 3 to 36 months and were considered if they were having mature scars. The total body surface area burned in the patients included was from 1% to 30%. The results we obtained proved efficacy of PFD in the treatment of pathologic skin scarring rendering a reduction of almost 60% in some patients in PFD group, whereas pressure therapy group presented a reduction of less than 16%



FIGURE 4. Representative photographs of 2 cases treated with conventional therapy (pressure therapy). Upper left panel shows a male patient with a 6 months evolution arm scar; upper right panel shows the same patient at the end of the study. Inferior left panel shows a 10 months evolution chest burn scar; inferior right panel shows the same patient at the end of the treatment with pressure therapy.

on an average, reflecting an advantage in the use of 8% PFD gel over the most common worldwide conservative therapy. The presence of scars in flexor joints presented the same range of improvement as the scars in other body surfaces.

Comparison between both therapies showed a significant scar improvement using pressure therapy or PFD, but the grade of improvement was higher in PFD than in the pressure therapy group. This fact represents an important evidence of PFD efficacy in the treatment of pathologic skin scarring.

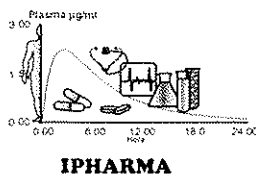
All routine blood samples obtained from patients were tested and no evidence of alteration was reported. There was no change in the daily life for the PFD group, but avoidance of prolonged sun exposure was prescribed. Only minor side effects like pruritus, rash, and local erythema were reported by patients and their parents. They disappeared in the first month.

At the end of the study, we concluded that PFD is an effective and safe drug for treatment of fibroproliferative ailments including pathologic skin scars like the hypertrophic one. PFD may be used regardless of time of scar evolution or site of injury. Further studies are currently in progress to determine the action of PFD in acute burn healing phases.

REFERENCES

- Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids. Etiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:235–243.
- Peacock Jr EE, Madden JW, Trier WC. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *South Med J*. 1970;63:755–760.
- Ardehali B, Nouraei SA, Van Dam H, et al. Objective assessment of keloid scars with three-dimensional imaging: quantifying response to intralesional steroid therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:556–561.
- Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ*. 2003;326:88–92.
- Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:286–300.
- Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars. A meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8:362–268.
- Metcalfe AD, Ferguson MW. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *J R Soc Interface*. 2007;4:413–437.
- Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg*. 2008;206:731–741.
- Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E, et al. Phase I trial of pirfenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Neurol*. 2007;36:293–300.
- Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1061–1069.
- Macias-Barragan J, Sandoval-Rodriguez A, Navarro-Partida J, et al. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010;3:16.
- Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, et al. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesth Plast Surg*. 2008;32:32–40.
- Hirano A, Kenehiro A, Ono K, et al. Pirfenidone modulates airway responsiveness, inflammation, and remodeling after repeated challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:366–377.
- Shimizu T, Kuroda T, Hata S, et al. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int*. 1998;54:99–109.
- Byung-Seok L, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:219–223.
- Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor- β gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291:367–373.
- Nathan SD. Therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based approach. *Clin Chest Med*. 2006;27:S27–S35.
- Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, et al. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. *Gut*. 2005;55:1663–1665.
- Nguyen DT, Ding C, Wilson E, et al. Pirfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2010;7:1438–1445.
- Sullivan T, Smith J, Kermod J, et al. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11:256–260.
- Nedelec B, Shankowsky A, Tredgett EE. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume. *J Burn Care Rehabil*. 2000;21:205–212.
- Lye I, Edgar DW, Wood FM, et al. Tissue tonometry is a simple, objective measure for pliability of burn scar: is it reliable? *J Burn Care Res*. 2006;27:82–85.
- Duncan JA, Bond JS, Mason T, et al. Visual analogue scale scoring and ranking: a suitable and sensitive method for assessing scar quality? *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:909–918.
- Durani P, McGrouther DA, Ferguson MW. Current scales for assessing human scarring: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:713–720.
- Micomonaco DC, Fung K, Mount G, et al. Development of a new visual analogue scale for the assessment of area scars. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38:77–89.
- Daniel T, Thobe BM, Chaudhry IH, et al. Regulation of the postburn wound inflammatory response by $\gamma\delta$ T-cells. *Shock*. 2007;28:278–283.
- Rawlins JM, Lam WL, Karoo RO, et al. Quantifying collagen type in mature burn scars: a novel approach using histology and digital image analysis. *J Burn Care Res*. 2006;27:60–65.
- Harte D, Gordon J, Shaw M, et al. The use of pressure and silicone in hypertrophic scar management in burn patients: a pilot randomized controlled trial. *J Burn Care Res*. 2009;30:632–642.
- Groce A, Herndon DN, McCauley RL, et al. The effects of pressure versus no pressure garments in the control of hypertrophic scarring in children with small burns: a preliminary 6 months report. *J Burn Care Rehabil*. 2000;2:178.
- Reish RG, Eriksson E. Scar treatments: preclinical and clinical studies. *J Am Coll Surg*. 2008;206:719–730.
- Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:1024–1031.
- Guix B, Henriquez I, Andres A, et al. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: a seven-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:167–172.

33. Ferguson MW, Duncan J, Bond J, et al. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet*. 2009;373:1264–1274.
34. Stewart CE IV, Kim JY. Application of mitomycin-C for head and neck keloids. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:946–950.
35. Simman R, Alani H, Williams F. Effect of mitomycin C on keloid fibroblasts: an in vivo study. *Ann Plast Surg*. 2003;50:71–76.
36. Gragani A, Warde M, Furtado F, et al. Topical tamoxifen therapy in hypertrophic scars and keloids in burns. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:1–4.
37. Onwukwe MF. Treating keloids by surgery and methotrexate. *Arch Dermatol*. 1980;116:158.
38. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:S209–S211.
39. Cação FM, Tanaka V, Messina MC. Failure of imiquimod 5% cream to prevent recurrence of surgically excised trunk keloids. *Dermatol Surg*. 2009;35:629–633.
40. Panabiere-Castaings MH. Retinoic acid in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988;14:1275–1276.
41. Ong CT, Khoo YT, Mukhopadhyay A, et al. mTOR as a potential therapeutic target for treatment of keloids and excessive scars. *Exp Dermatol*. 2007;16:394–404.
42. D'Andrea F, Brongio S, Ferraro G, et al. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology*. 2002;204:60–62.
43. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:275e–277e.
44. Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33:409–412.
45. Zhang GY, Yi CG, Li X, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor expression in keloid fibroblasts by vector-mediated vascular endothelial growth factor shRNA: a therapeutic potential strategy for keloid. *Arch Dermatol Res*. 2008;300:177–184.
46. Ono I, Akasaka Y, Kikuchi R, et al. Basic fibroblast growth factor reduces scar formation in acute incisional wounds. *Wound Repair Regen*. 2007;15:617–623.
47. Ono I, Yamashita T, Hida T, et al. Local administration of hepatocyte growth factor gene enhances the regeneration of dermis in acute incisional wounds. *J Surg Res*. 2004;120:47–55.
48. A double blind, placebo controlled trial to investigate the efficacy and safety of two concentrations of Juvéder (mannose-6-phosphate) in accelerating the healing of split thickness skin graft donor sites using different dosing regimes. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00664352. Available at: <http://clinicaltrials.gov/NCT00664352>. Accessed February 18, 2010.
49. Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, et al. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1852–1860.
50. Robson MC. Proliferative scarring. *Surg Clin North Am*. 2003;83:557–569.
51. Topol BM, Lewis VL Jr, Benveniste K. The use of antihistamine to retard the growth of fibroblasts derived from human skin, scar, and keloid. *Plast Reconstr Surg*. 1981;68:227–232.
52. Sandulache VC, Parekh A, Li-Korotky H, et al. Prostaglandin E2 inhibition of keloid fibroblast migration, contraction, and transforming growth factor (TGF)- β 1-induced collagen synthesis. *Wound Repair Regen*. 2007;15:122–133.



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Y EXPERIMENTAL

36

Pirfenidona / B05-06.

Título del protocolo: Pirfenidona /B 05-06.

Número de identificación: B05-06.

Autor del Protocolo: Dr. med. Alfredo Piñeyro-López.

Nombre del Patrocinador : Pihesa Médica S.A. de C.V. y Cell Therapy and Technology.

Nombre del Responsable de Aseguramiento de Calidad de la Unidad Clínica:

Dr. med. Raúl Reyes-Araiza.

Nombre del Responsable de Aseguramiento de Calidad del Laboratorio de Pruebas:

Dr. Sc. Rigoberto Vargas Zapata.

Nombre del Investigador: Dr. med. Alfredo Piñeyro-López.

Sitio de realización del estudio: Ipharma S.A. de C.V.

Domicilio del establecimiento: Francisco Fernández Treviño #130, Col. Leones, Monterrey, N. L.

Comité de investigación revisor: 1 de Noviembre del 2006.

Comité de ética revisor: 1 de Noviembre del 2006.

Comité de bioseguridad revisor: No aplica.

Fecha del Protocolo: 2 de Octubre del 2006.

Firma del Investigador: _____

Dr. med. Alfredo Piñeyro-López.

Firma del Representante del Patrocinador _____

M. sc. Alma Morales Morón.

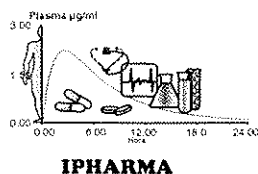


Tabla de contenido

Introducción: 3

Objetivo: 4

Diseño experimental: 4

Selección de sujetos: 5

Diseño del estudio: 5

Análisis estadístico: 11

Eventos Adversos: 13

Retiro de voluntarios del estudio: 14

Manejo y contabilidad de medicamentos: 14

Formas de Reportes de casos: 15

Consentimiento informado: 15

Revisión de los comités de investigación y ética institucionales: 17

Suspensión del estudio: 17

Publicación y representación de los datos ante las autoridades competentes: 17

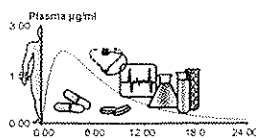
Documentación: 18

Flujograma y cronograma: 18

Referencias y bibliografía: 18

Apéndices 1; 2; 3; 4; 5; y Post Scriptum: 23

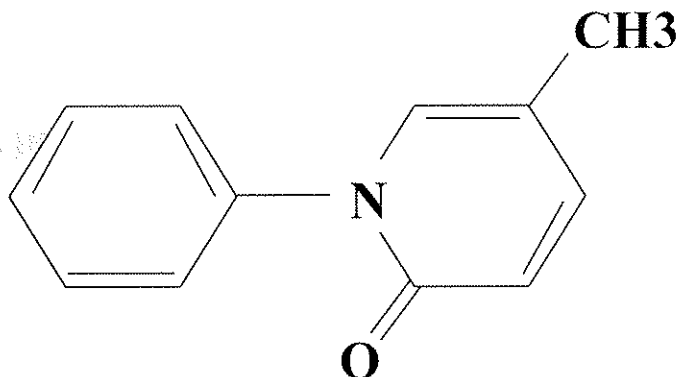
Introducción:



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

La Pirfenidona es la 5-metil-1-fenil-(1H)piridona. La USAN ha aprobado su nombre genérico y se ha registrado con el nombre Deskar® en los Estados Unidos de Norteamérica como agente anti-fibrotico. Es un sólido blanco, microcristalino, homogéneo, estable, inodoro, y un fuerte sabor amargo. Es poco soluble en agua (1.5-2.0 % a 25°C en agua destilada) y muy soluble en etanol, cloroformo, otros solventes de lípidos. Tiene un peso molecular de 185.2; y un Punto de Fusión de 104-110°C. Se conoce su caracterización por cromatografía de gases, HPLC, espectroscopia infrarroja y de resonancia magnética nuclear (1, 2, 3, 4) .



* Cualquier discrepancia con la estructura química debe de ser atribuida exclusivamente a la fuente bibliográfica.

Mecanismo de Acción:

La Pirfenidona es un potente inhibidor del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y de las citocinas fibrogénicas TGF- β , PDGF, bFGF, y EGF; de tal manera, que resulta efectiva frente a trastornos fibroticos, tanto al inicio, como frente a procesos ya desarrollados ya que también inhibe a los polipéptidos generados tras el daño celular (TNF- β), IL1, interferon gamma etc.) así como a otras sustancias liberadas en el daño celular, como son las ciclooxigenasas, prostaglandinas, histamina, bradisininas, etc.

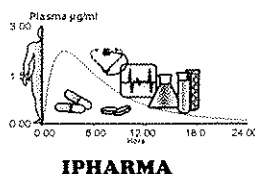
Los efectos anti-TNF- α de la Pirfenidona ocurren de tres maneras: 1.-inhiben la síntesis; 2.-inhiben su liberación de las células; y 3.-antagonizan sus efectos, tanto a nivel celular como a nivel circulatorio, de tal manera que no solo impide, sino que también revierte las lesiones fibróticas(5, 6).

Farmacocinética: (para la forma racémica)

La farmacocinética de la Pirfenidona se encuentra relativamente mal estudiada a pesar de encontrarse el desarrollo del fármaco en la fase clínica II, no concuerdan los resultados obtenidos entre las diferentes especies (perro y ratón) y no se conoce de manera confiable las variables farmacocinéticas en el ser humano(7).

Objetivo:

El presente estudio tiene por objetivo conocer la farmacocinética de la Pirfenidona en el ser humano, con administración a dosis única en tres magnitudes (dosis baja, dosis media y dosis alta, al azar), por oral y vía cutanea, en seis periodos y seis secuencias, en condiciones de ayuno. Se determinara el Volumen de Distribución, la Vida Media, la Constante de Absorción, la biodisponibilidad, si estas variables son dependientes de la dosis o no, si existe



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

una cinética compartamental o no, si los procesos son de orden 0, o de primer orden y si hay influencia del sexo del voluntario.

Diseño experimental:

Se determinará la farmacocinética de la Pirfenidona

Como material de prueba se utilizarán cápsulas de Pirfenidona 100 mg fabricadas por Medifarma S.A. de C.V.: lote TEC-1006, fecha de fabricación; Pirfenidona gel al 2%, lote PFGEL 141106-02, fecha de fabricación 9 de Noviembre del 2006; Pirfenidona gel al 4%, lote PFGEL 141106-04, fecha de fabricación fecha de fabricación 9 de Noviembre del 2006; Pirfenidona gel al 8%, lote PFGEL 141106-08, fecha de fabricación fecha de fabricación 9 de Noviembre del 2006 fabricadas por Medifarma S.A. de C.V.: (éstas nos serán proporcionadas por Pihcsa S.A. de C.V., a través de un servicio de mensajería).

Se utilizará como sustancia patrón para el análisis cuantitativo como estándar el aportado por el fabricante, caracterizado y valorado por el mismo.

Duración del Tratamiento:

El tratamiento será con una dosis única de tres magnitudes en una presentación farmacéutica de gel (2 g al 2%, 2g al 4%, y 2 g al 8%) por vía cutánea en parche (parche Tegaderm® de 10x25 cm, esteril), y por vía oral (100 mg, 200 mg y 600 mg) por seis períodos, seis secuencias y mediará entre ellos una semana de lavado para la eliminación de la dosis precedente

Estudios de Laboratorio:

Inicialmente se determinará el contenido de los medicamentos en cuestión, según el PNO-13L.

Tipo de Fluidos Biológicos a obtener y Frecuencia de Toma de Muestras:

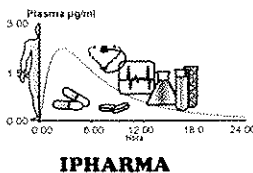
Para determinar la curva farmacocinética de la sustancia a evaluar, a cada voluntario con 12 horas de ayuno —antes de la administración oral o cutánea en parche (parche Tegaderm® de 10x25 cm, esteril), según el caso y a la magnitud correspondiente como dosis única— se les tomará, previa colocación de un catéter, una muestra de sangre venosa de 5 mL con EDTA (tiempo 00), y después de administrados los medicamentos se tomarán otras 15 muestras a los siguientes tiempos*: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 180, 240 y 300 minutos. Adicionalmente se colectará la orina de 6, 12, 18, 24 horas.

* Los diversos tiempos utilizados obedecen al análisis de las curvas teóricas de concentración plasmática de Pirfenidona de la literatura(7).

Criterios de inclusión:

Se incluirán en el estudio sólo aquellos voluntarios de ambos sexos cuyos valores de las pruebas bioquímicas clínicas se encuentren en un intervalo comprendido entre el valor mínimo y el valor máximo de los valores normales aceptados para dichas pruebas. En casos de excepción se podrá aceptar algún candidato en el que alguna prueba de las mencionadas se excediera hasta los valores máximos y mínimos aceptados como normales, siempre y cuando fuese un valor aislado y no hubiere otras manifestaciones que presumieran que el valor límite tuviera relación con una futura enfermedad, o fuera el remanente de otra. Solo se incluirán voluntarios que no hayan hecho ejercicio violento 72 horas previas a la toma de las muestras.

Criterios de exclusión:



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Se excluirán del estudio aquellas personas que tuvieran anomalías electrocardiográficas; radiológicas; que fueran VDRL (+); HIV (+) y/o AgsHB (+); que tuvieran antecedentes personales o familiares de alergia al medicamento en cuestión; y en general a cualquier tipo de alergia, ya que estas personas tienen mayor riesgo de presentar alergia medicamentosa. También será motivo de exclusión el hábito del tabaquismo y/o toxicomanías; así como aquellas personas que estuvieran sometidas a algún tratamiento médico; la existencia de enfermedad concurrente o intercurrente, todos aquellos en donde existiera duda fundada sobre la veracidad de las respuestas en el interrogatorio. Finalmente se excluirán todos aquellos voluntarios que fueran discordantes con la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998₍₁₀₎.

Preselección de los voluntarios:

Se invitará a estudiantes universitarios y a la población en general a participar como voluntarios en el proyecto de cinética. Los candidatos serán inscritos en una lista con domicilios y teléfonos para comunicación posterior.

Selección de los voluntarios:

De la lista obtenida se preseleccionarán a los posibles participantes que deberán ser por lo menos en número 14, no fumadores, de ambos sexos. La edad cronológica podrá fluctuar entre los 18 y los 45 años con un peso corporal de $\pm 10\%$ del peso ideal según tablas de Metropolitan Life Insurance Company de 1983 publicadas en Geigy Scientific Tables; tomo III; octava edición (1984); página 326.

Del total de aspirantes voluntarios para las pruebas de Farmacocinética, el área de reclutamiento elaborará una lista de los sujetos preseleccionados para el estudio, procedimiento que se realizará en base a los lineamientos establecidos en el numeral 8.3 de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, el cual trata sobre la selección de voluntarios₍₁₀₎.

A los preseleccionados se les citará de manera individual para explicarles las características y objetivos del estudio de cinética del medicamento en cuestión y de la toma de muestras, así como los posibles efectos adversos de la prueba, de tal manera que exista un entendimiento pleno sobre el particular y se les pedirá su consentimiento por escrito (carta de consentimiento informado véase más adelante).

Después de la información, de los participantes voluntarios que desearan continuar en el proyecto habrá una selección de 12 voluntarios, a quienes se les practicará historia clínica (véase apéndice 4).

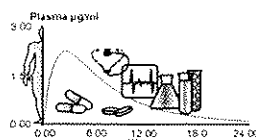
Diseño del estudio:

Etapas pre-experimental (48 horas antes de la fase experimental) :

En el área de reclutamiento de sujetos voluntarios se asignará el número progresivo para cada sujeto seleccionado, además de los datos y otra información que a esa área le compete recabar en función del estudio a realizar.

Para la asignación del número progresivo se aleatorizarán los sujetos, este sorteo se llevará a cabo por medio de un ánfora, la cual contendrá 12 bolas numeradas y se llevará a cabo en el área de reclutamiento de sujetos voluntarios, según formato **F-01**.

Etapas experimental.



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Primer período:

Por lo menos 72 horas antes de la fecha fijada para el estudio, el voluntario recibirá por escrito la citatoria correspondiente, donde se establezca el lugar, día y hora del inicio del estudio. Así como las siguientes indicaciones para las 48 horas previas al estudio: No fumar (de manera pasiva, ya que no son fumadores); no consumir bebidas alcohólicas; no consumir bebidas con xantinas (refrescos de cola, café, té, chocolate etc.); no consumir jugo natural de toronja; no consumir alimentos preparados al carbón, no usar ningún otro medicamento. Cada voluntario será recibido por los médicos y personal de enfermería participantes en el estudio en el sitio, día y hora fijados con antelación y se le interrogará sobre el cumplimiento de las indicaciones recibidas 72 horas antes. De haberse cumplido se seguirá adelante, internándosele la víspera a las 18 horas en las instalaciones de Ipharma ubicadas en Francisco Fernández Treviño, donde recibirá una cena ligera (800 kcal), de bajo residuo. Podrá ingerir agua *ad libitum* durante su estancia nocturna, mas no debe hacerlo al día siguiente antes de iniciar la prueba. Se levantará a las 5:00 horas y tomará un baño si lo desea. A las 5:20 horas un miembro de Ipharma los trasladará a la sala 1 de toma de muestras situada en dicho Instituto, para iniciar el primer período de la prueba.

La siguiente etapa del proceso tendrá lugar en la sala de toma de muestras y en ésta sólo se conocerá el número progresivo de los sujetos e inmediatamente se les asignará —de acuerdo a sorteo previo— a sus respectivas unidades experimentales.

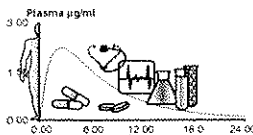
Las unidades experimentales tendrán un número asignado y este número será permanente, es decir, la unidad experimental UE01 siempre corresponderá a la primer butaca de izquierda a derecha de la primera hilera, las hileras se contarán de la puerta de acceso hacia el fondo; la UE07 corresponderá a la primer butaca de la segunda hilera.

Una vez que los sujetos hayan sido seleccionados, enlistados y asignados aleatoriamente a cada unidad experimental, e identificados apropiadamente, se asignará una clave de archivo, que servirá para formar la base de datos del análisis estadístico. Esta clave constará de la letras a o b según sea de sexo femenino (a) o masculino (b) seguida de dos dígitos, los cuales serán el número progresivo previamente asignado a cada sujeto en el área de reclutamiento; enseguida se colocarán las letras O (Oral) o C (Cutáneo), según resulte el orden de administración de medicamentos por medio del sorteo.

Se utilizará el siguiente diseño cruzado, aleatorio, con tres dosis de Pirfenidona por vía cutánea, 2%(B), 4%(M), 8%(A) mg/kg, y por vía oral (100 mg, 200 mg y 600 mg) (9):

Voluntario	1	2	3	4	5	6
de sexo masculino:						
1	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.
2	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.
3	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.
4	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.
5	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.
6	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.

Voluntario



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

De sexo femenino:

1	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.
2	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.
3	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.
4	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.
5	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.
6	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.

El parche se aplicará en el dorso, (de la línea media hacia el frente, a lo largo del reborde de la última costilla. Las cápsulas se administrarán con 250 mL de agua

Etapas Post-experimentales:

Todos los voluntarios serán entrevistados una semana después de cada período.

En estas entrevistas se interrogará al voluntario sobre posibles efectos colaterales de aparición tardía. La información recabada se registrará en sus respectivos expedientes.

Recepción de la Muestra y Proceso previo al Almacenamiento:

Inmediatamente después de la toma de muestra de cada paciente, se entregará ésta en la recepción de muestras del laboratorio preparativo del Instituto para su procesamiento y almacenamiento; éstas se ordenarán progresivamente, tomando en cuenta los dos últimos dígitos de la clave, esto es, del 01 al 16. Se anotará dicha rotulación la bitácora de recepción de muestras, con la fecha y hora en que se recibe y firmarán quien entrega y quien recibe.

Los procesos a los que se someterán las muestras antes de su almacenamiento se anotarán en el libro citado, como son: la centrifugación, fraccionamiento y/o congelación inmediata según PNO-05-L.

Almacenamiento de las Muestras Biológicas:

Las muestras se almacenarán durante un período no mayor de 180 días a la temperatura definida con antelación al protocolo (en validación del método analítico) con el fin de preservar inalterado el compuesto a analizar durante el almacenamiento previo al período de análisis. Se depositarán en el Ultracongelador vertical No. Inv IP-LP-15 a $-78^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$. La temperatura será monitoreada con un termómetro de registro incluido en el ultracongelador. Dicho registro contendrá la fecha, y la firma del responsable del almacenamiento de las muestras.

El responsable de control de calidad del área analítica llevará a cabo comprobaciones periódicas de las anotaciones.

Disposición final de las muestras biológicas:

Todas las muestras biológicas que no sean requeridas para otros procedimientos analíticos serán procesadas de acuerdo al PNO-08 L.

Método Analítico:

El método analítico para la Cuantificación plasmática de Pirfenidona fue diseñado por nosotros en nuestra área analítica (8).

Material:

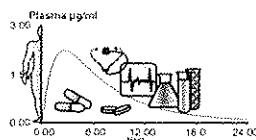
Pirfenidona ; Lot.

Acetonitrilo grado HPLC Tedia.

Metanol grado HPLC/ Tedia.

Agua destilada grado tipo I.

Formiato de Amonio grado analítico (Sigma).



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Membrana de celulosa con tamaño de poro de 0.45 µm (Millipore) No. de Cat. HVL04700
Instrumentación

Balanza analítica Ohaus ; No. de inventario IP-PE-17.

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Agilent 1200 (No. de inventario IP-LA-18); con bomba binaria y automuestreador integrado; con detector Selectivo de Masas Agilent (No. de inventario IP-LA-19) acoplado a una estación de trabajo HP. Con columna Eclipse XDB-C18, 150 X 4.60 mm de longitud y 5 µm de tamaño de partícula, con precolumna de la misma fase estacionaria.

Preparación de la muestra :

Se colocan 0.1 mL de plasma (problema) + 25ml de estándar interno + 600 mL de acetonitrilo en un tubo de eppendorf, se agita en Vortex por 2 minutos, posteriormente se centrifuga a 10.000 rpm por 5 minutos, 500 µl del sobrenadante se trasfiere a un eppendorf y se le adicionan 200 µl de Formiato de amonio 10 mM se agita suavemente y se trasfiere 350 µl en microvial para su inyección en el cromatógrafo por medio de inyector automático.

Preparación de la fase móvil para HPLC:

La fase móvil: A) Formiato de amonio 10 mM. B) Metanol . (20 : 80)

Se filtra a través de una membrana de celulosa con tamaño de poro de 0.45 µm .

Condiciones cromatográficas:

Volumen de inyección de 5 µl. Flujo isocrático de 0.5 mL/min con una temperatura de columna 40°C.

Detector Selectivo de Masas (MM-ES); ión 186 m/z.

Análisis estadístico:

Los Parámetros Farmacocinéticos (PF) a evaluar fueron los siguientes (1):

ABC_{0-t} – Área bajo la curva al tiempo de la última determinación;

$ABC_{0-\infty}$ - Área Bajo la curva proyectada al infinito;

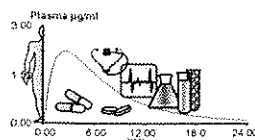
$C_{m\acute{a}x}$ – Concentración plasmática máxima y

$T_{m\acute{a}x}$ – Tiempo en el que alcanza dicha concentración.

$T_{1/2}$ - Vida Media

Método:

La prueba se desarrolló para comparar la farmacocinética entre dos presentaciones del medicamento (gel vs cápsula); Aleatoriamente se formaron parejas de un hombre y una mujer. Cada pareja se dispuso en un arreglo de 6 x 6 (6 periodos y 6 secuencias) donde en un mismo periodo no se repiten tratamientos y cada pareja tomó los 6 tratamientos. Para el análisis farmacocinético y estadístico se recibieron datos de 12 voluntarios y el número de tratamientos fue de dos, por lo cual se trabajó con un total de 72 unidades experimentales. Se obtuvieron datos de concentración plasmática y en orina por cada tiempo (t_i) por medicamento. Los datos se recibieron, capturaron, decodificaron y organizaron, para presentarse en las tablas de **Resultados de laboratorio (HPLC)** para cada medicamento (gel y cápsula) y muestras (Plasma y orina) y posteriormente se hizo una primera estimación de los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$; mientras que $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ se obtuvieron directamente. Con esta información se elaboraron los formatos **Resultados Sobre Determinación de**



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Parámetros Farmacocinéticos y enseguida se realizó el ANADEVA para cada uno de los parámetros comparando contra género. A este punto hemos obtenido información de los parámetros farmacocinéticos de manera individual y promedios.

Las pruebas serán: ANADEVA; Los parámetros farmacocinéticos a evaluar serán los siguientes:

- ABC0-t = Área bajo la curva por regla trapezoidal desde tiempo 0 hasta el tiempo de la última determinación;
- ABC0-∞ = Área bajo la curva por regla trapezoidal desde tiempo 0 proyectada al infinito;
- Cmáx = Concentración plasmática máxima y
- Tmáx = Tiempo máximo en que alcanza dicha concentración.
- T1/2 = Vida Media.
- Vd. = Volumen de Distribución.
- %Abs = Biodisponibilidad.

Determinación de linearidad o no de la farmacocinética.

Determinación de la existencia o no de compartimientos profundos.

Para cada parámetro se harán los cálculos (con datos crudos y transformados logarítmicamente) por análisis de varianza (ANADEVA).

Eventos adversos:

Reacciones adversas al medicamento

Prevención :

Se excluirán del estudio aquellas personas que tuvieran anomalías electrocardiográficas; radiológicas; que fueran VDRL (+); HIV (+) y/o AgsHB (+); que tuvieran antecedentes familiares o personales de alergia al medicamento en cuestión o medicamentos químicamente emparentados; cualquier tipo de alergia, ya que estas personas tienen mayor riesgo de presentar alergia medicamentosa; el hábito de tabaquismo y/o toxicomanías; aquellas personas que estuvieran sometidas a algún tratamiento médico; la existencia de enfermedad concurrente o intercurrente y aquellos en donde existiera duda fundada sobre la veracidad de las respuestas en el interrogatorio clínico.

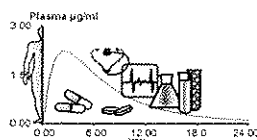
Detección oportuna :

En el momento del estudio y durante todo el período de muestreo se llevará a cabo un protocolo de Exploración Física General que incluya signos vitales al inicio, durante y al final de cada período, que nos permita detectar los efectos adversos más comunes, tales como: hipersensibilidad, exantema, complicaciones cardio-pulmonares, etc.

Manejo de una contingencia.

En el caso de presentación de una contingencia, ya sea una reacción adversa al medicamento (Reacción de hipersensibilidad), ya sea una respuesta vagal, hipotensión y/o hipotensión ortostática o cualquier otro evento que pudiese modificar el curso normal del estudio clínico, se deberán de atender los siguientes puntos:

1.- Una Enfermera y los Investigadores Clínicos ayudarán inmediatamente al voluntario afectado y en ese momento notificarán al Investigador Principal, al Monitor Clínico Interno sobre el evento que se está presentando.



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

- 2.- Las maniobras de resucitación —si fuera el caso—, el auxilio médico y la administración de medicamentos al voluntario afectado las efectuarán los Médicos Investigadores, la Enfermera y el Monitor Clínico Interno.
- 3.- Tanto los Investigadores como la Enfermera solicitarán inmediatamente la intervención de los Investigadores suplentes para la continuidad del Estudio.
- 4.- Uno de los médicos Investigadores junto con los Investigadores suplentes (Ver Organigrama, apéndice 7) y el Monitor Clínico Interno se encargarán de continuar con el Estudio Clínico.
- 5.- Una de las personas del área clínica (ver Organigrama, apéndice 7) asistirá a los Investigadores suplentes y al Monitor Clínico interno en la toma de muestras y en la continuidad del Estudio.
- 6.- En el momento en que el estado de emergencia se haya subsanado, el Investigador Clínico y la Enfermera regresarán a la UFC para continuar con el desarrollo del Estudio.
- 7.- Si en cualquier momento se detecta una desviación y/o problema en el seguimiento del Estudio, se deberá notificar inmediatamente al Monitor Clínico Interno. Este a su vez lo informará al Investigador Principal para revisar el problema y efectuar las acciones necesarias para resolverlo.

Reacciones adversas al procedimiento:

La aparición de reacciones locales de irritación o trombosis en la vena cateterizada, que pudiera presentarse durante el procedimiento, se tratará con compresas frías y dará lugar a cateterizar otra vena y a continuar la prueba, de repetirse el fenómeno, se suspenderá la participación del voluntario y las reacciones locales se tratarán con medios físicos y con otros procedimientos de acuerdo a la evolución.

En el apéndice no. 3 se presenta el algoritmo a seguir.

Retiro de voluntarios del estudio:

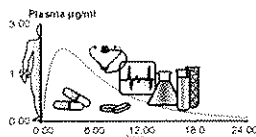
Retiro:

Los voluntarios estarán en todo momento conscientes de que tendrán la libertad de retirarse del estudio si así lo desearan, sin que esto signifique algún reclamo, ya sea verbal o material a su persona. Sin embargo, el estipendio que se hubiere acordado por su participación en el estudio se dará por cancelado. Además del retiro por decisión propia, el voluntario será retirado por el director del proyecto en los siguientes casos: Por enfermedad concurrente o intercurrente; por sospechas fundadas de que el voluntario no siguió las indicaciones recibidas; por encontrar en la orina del voluntario, el día de la prueba, alteraciones en el pH urinario o presencia de estupefacientes; por la aparición de efectos colaterales que impidan su permanencia en el estudio; por causa de fuerza mayor tales como huelga, disturbios callejeros, incendio, huracán, terremoto o cualquier otra causa que por estar fuera de lo predecible sea imposible prever con antelación.

Reemplazo:

Solo se dará el reemplazo de voluntarios antes de haber iniciado el primer período. Se llevará a cabo este reemplazo con aquellos preseleccionados (**hasta número de 2, véase pag. 5**) que hubieran satisfecho los criterios de inclusión y de exclusión. La presentación de algún otro caso fortuito será evaluado por los investigadores para solucionarle en base a lo establecido por la Norma NOM-177-SSAI-1998 (10).

Manejo y contabilidad de medicamentos:



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Para la administración de los medicamentos acorde con las Buenas Prácticas Clínicas se actuará en base a los siguientes Procedimientos Normalizados de Operación: PNO-01C (Procedimiento Normalizado de Operación de la fase clínica de estudios de bioequivalencia); IC-01 (Instructivo para toma de muestra de sangre); PNO-04C (Procedimiento de contingencia en caso de pérdida de muestra por ruptura de tubo contenedor); IC-03 (Instructivo para toma de la frecuencia respiratoria); IC-04 (Instructivo para toma de temperatura axilar); IC-05 (Instructivo para toma de presión arterial); IC-06 (Instructivo para toma de pulso); IC-07 (Instructivo para toma de peso y talla); PNO-05C (Procedimiento de identificación de contenedores de muestra); IC-08 (Instructivo de administración de medicamentos por vía oral); PNO-03C (Procedimiento para control de expedientes de voluntarios para asegurar la confidencialidad de la información); PNO-02C (Protocolo de trabajo de Área Clínica) y PNO-06C (Procedimiento para administración de medicamentos, tiempos y márgenes de muestreo).

Formas de reportes de casos:

Se entiende por reporte de caso el expediente de cada voluntario, el que consistirá de historia clínica. Hoja de evolución durante la toma de muestras, en la cual se llevará a cabo por lo menos tres anotaciones por cada período, una antes de empezar la prueba, otra a la mitad y una al terminarla. Hoja de evolución una semana después de la toma de muestras—de cada período—, de la cual se reportarán dos. Hoja de reporte de efectos colaterales. Como anexo, los exámenes de laboratorio y gabinete practicados (apéndice 4)

Consentimiento Informado:

Protocolo Pirfenidona/B 05-06.

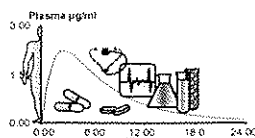
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ mayor de edad, en pleno uso de mi capacidad de tomar decisiones, acepto participar voluntariamente y sin presión de ninguna clase en la presente investigación farmacocinética de Pirfenidona cápsulas y de Pirfenidona crema. En la cual participarán además de mi, 11 voluntarios sanos. Esta investigación bajo la dirección del Dr. med. Alfredo Piñeyro-López, tiene como finalidad conocer la farmacocinética de un medicamento del tipo de los Aines. El tratamiento será con una dosis única de tres magnitudes en una presentación farmacéutica de crema (2 g al 2%, 2g al 4%, y 2 g al 8%) por vía cutánea y por vía oral (100 mg, 200 mg y 600 mg) por seis períodos, seis secuencias y mediará entre ellos una semana de lavado para la eliminación de la dosis precedente. Se me ha informado que esta investigación no tiene un objetivo terapéutico, sino solo el establecer la farmacocinética entre este medicamento.

Estoy enterado de que participan también en el proyecto el Dr. Sc. Everardo Piñeyro-Garza; la Lic. en enfermería Nicthea González-Bárceñas y que participa como monitor interno el Dr. med. Raúl Reyes-Araiza.

De dicho medicamento se conoce sus propiedades terapéuticas y posibles efectos colaterales, tales como: reacciones alérgicas al medicamento como urticaria, hemorragias, equimosis (moretones), ictericia, alopecia, náusea y vómitos, diarrea, o efectos adversos al procedimiento, como son: inflamación o infección en el sitio donde se colocará el catéter para la toma de sangre.

También estoy enterado que la Pirfenidona, si bien el uso de este medicamento es considerado de riesgo mínimo, existe la posibilidad de presentarse las reacciones adversas ya



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

mencionadas, que pueden ser leves o severas. De ocurrir ellas, los costos que se generen en su tratamiento serán cubiertos directamente por Ipharma S.A. de C.V. o bien a través de un seguro médico. La duración de mi participación en este estudio será de 168 horas total, y durante este tiempo se realizará la historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete. Posteriormente, en los días previamente indicados se me pedirá que me presente en el Área de Internamiento para pasar la noche y al día siguiente, en el Área de Toma de Muestras, se realizará la administración del medicamento por vía oral y por vía cutánea, (previamente se me tomará la muestra del tiempo 0); para continuar con la toma de muestras de sangre en volumen de 5 mL, que se llevará a cabo por medio de la colocación de un catéter intravenoso al horario de: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 180, 240 y 300 minutos. Adicionalmente se colectará la orina de 6, 12, 18, 24 horas a cada voluntario. El esquema de administración del medicamento será el que se describe a continuación. Se utilizará el siguiente diseño cruzado, aleatorio, con tres dosis de Pirfenidona por vía cutánea, 2%(B), 4%(M), 8%(A) mg/kg, y por vía oral (100 mg, 200 mg y 600 mg):

	1	2	3	4	5	6
de sexo masculino:						
1	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.
2	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.
3	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.
4	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.
5	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.
6	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.

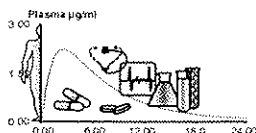
Voluntario

De sexo femenino:

	1	2	3	4	5	6
1	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.
2	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.
3	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.	A, p.o.
4	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.	M, c.
5	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.	B, p.o.
6	B, p.o.	M, c.	A, p.o.	B, c.	M, p.o.	A, c.

cada semana después seré entrevistado para que se lleve a cabo un examen físico consistente en determinar la frecuencia del pulso, de la respiración, el valor de la presión arterial, evaluar el sitio donde se cateterizaron las venas y se me tomará una pequeña muestra de sangre (5 mL) para llevar a cabo exámenes de laboratorio y después de la primera administración del medicamento, este se repetirá exactamente igual al ya efectuado, de nuevo con la administración del medicamento y las tomas de sangre. Esto se repetirá semanalmente según el esquema mencionado. Finalmente, una semana después seré de nuevo entrevistado para que se lleve a cabo un examen físico consistente en determinar la frecuencia del pulso, de la respiración, el valor de la presión arterial, evaluar el sitio donde se cateterizaron las venas y se me tomará una pequeña muestra de sangre (5 mL) para llevar a cabo exámenes de laboratorio como en el primer período.

Se me ha informado que Ipharma S.A. de C.V. se compromete a mantener la confidencialidad de la información obtenida así como mi identidad como voluntario. Sin embargo, también se



IPHARMA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

me ha informado que de ser positivos los exámenes de HIV+, AgsHB+ o de VDRL, se hará el reporte sanitario correspondiente.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración sobre el carácter de la investigación en el momento que lo solicite, para lo cual me puedo dirigir a los encargados de esta investigación. Además, entiendo que estoy en libertad de retirarme en el momento que lo desee, sin que esto repercuta en alguna responsabilidad, penalidad o pérdida de beneficios a mi persona. Así mismo me comprometo a seguir las indicaciones de dieta y hábitos personales que se me indiquen.

Se me ha informado además, que durante el estudio se llevará a cabo un monitoreo permanente de circuito cerrado de TV en las siguientes áreas: dormitorios, comedor y sala de toma de muestras de sangre. Adicionalmente, se me ha informado bajo qué circunstancias puede darse por terminada mi participación por el investigador sin solicitar mi consentimiento. Estas serán enfermedades infecciosas en el tiempo del estudio, no haber guardado las indicaciones dadas sobre dieta o hábitos personales, la falta de realización de la historia clínica, de los exámenes de laboratorio y gabinete, así como alteraciones importantes en los mismos, no haber acudido a las tomas de muestras en los días y tiempos indicados, no guardar las normas de conducta e higiene adecuadas y también puede terminar mi participación en el estudio si se considerara por parte del investigador que esta fuese riesgosa para mi salud.

Finalmente, he aceptado recibir un estipendio de \$5000 (Cinco mil Pesos M.N.) por mi participación en el estudio

Participante
Nombre y Firma
Dirección

Testigo
Dr.
Dirección:

Investigador:
Dr. med. Alfredo Piñeyro-López
Dirección: Río Mississippi #253 Ote.
Col. del Valle, Garza García, N.L.

Testigo.

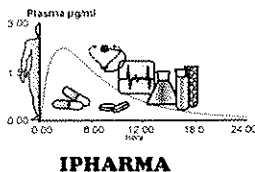
Monterrey, Nuevo León a _____ de _____ del 2006

Revisión de los Comités de Investigación y Ética institucionales:

Previo al desarrollo del estudio los comités de Ética e Investigación conocerán y decidirán sobre la pertinencia del estudio.

Suspensión del estudio:

En los casos de retiro individual, voluntario o no, el estudio continuará siempre y cuando no sobrepase hacia abajo el número mínimo de voluntarios considerado en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 previamente citada. Cuando por alguna razón el número de voluntarios que faltare al estudio fuese inferior a dicho número, quedará interrumpido y podrá



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

ser reprogramado si la razón del retiro de los voluntarios no fuere atribuible al medicamento en sí.

Publicación y representación de los datos ante las autoridades competentes:

Si bien la investigación se lleva a cabo habitualmente bajo petición y patrocinio de una empresa farmacéutica, y es a ella a quien se entrega el reporte, la investigación de farmacocinética tiene como objetivo el solicitar ante las autoridades correspondientes la obtención del registro en la Secretaría de Salud. Por tal motivo, la presentación en instancias distintas a las oficiales, solo será posible en publicaciones científicas, donde el crédito de autoría se otorgue plenamente al personal participante y se reconozca el patrocinio de la empresa que lo hubiere hecho.

Por estas razones, el informe se entregará al patrocinador con dos copias, en las cuales se incluirá la siguiente leyenda: **Este documento no debe ser reproducido en forma total o parcial sin la autorización del director general de Ipharma S.A. de C.V.**

Documentación:

A continuación se enlistan los nombres de los documentos que se generarán durante el estudio:

- 0.- Protocolo.
- 1.- Reporte de los resultados.
- 2.- Cromatogramas de las muestras.
- 3.- Análisis farmacocinético de los resultados.
- 4.- Análisis estadístico de los distintos parámetros farmacocinéticos.
- 5.- Expedientes de los voluntarios.

Flujograma y cronograma:

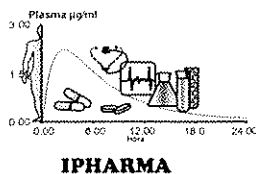
Flujograma

Reunión con el personal participante → Búsqueda bibliográfica → Diseño del protocolo
→ Adquisición de materiales → Registro del protocolo → Selección de los voluntarios
→ Validación del método analítico → Ensayo clínico → Desarrollo del análisis
→ Análisis farmacocinético → Análisis estadístico → **Reporte.**

Cronograma (*).

- | | |
|--|---|
| 01.- Reunión con el personal participante: | 25 de Septiembre del 2006. |
| 02.- Búsqueda bibliográfica: | Ya efectuada con antelación. |
| 03.- Diseño del protocolo: | 2 de Octubre del 2006. |
| 04.- Adquisición de materiales: | Ya efectuada con antelación. |
| 05.- Registro del protocolo: | 3 de Octubre del 2006. |
| 06.- Adquisición de los animales: | 6 de Octubre del 2006. |
| 07.- Validación del método analítico: | Ya efectuada con antelación. |
| 08.- Ensayo clínico: | 10 de Octubre a 14 de Noviembre del 2006. |
| 09.- Desarrollo del análisis: | 15 a 30 de Noviembre del 2006. |
| 10.- Análisis farmacocinético: | 4 al 11 de Diciembre del 2006. |
| 11.- Análisis estadístico: | 4 al 11 de Diciembre del 2006. |
| 12.- Reporte: | 15 de Diciembre del 2006. |

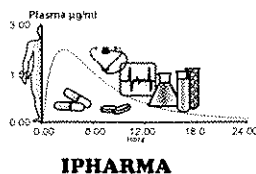
* Tentativo



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

Referencias y bibliografía:

- 1.-Affiliated Medical Research, Inc. A Useful N-Substituted Pyridone. U.S. Patent 3,839,347(10/1/1974).
- 2.- Affiliated Medical Research, Inc. 5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridone, Composition and method of Use. U.S. Patent 3,974,281(8/10/1976).
- 3.- Affiliated Medical Research, Inc. U.S. Patent 4,042,699 (8/9/1977).
- 4.- Affiliated Medical Research, Inc. U.S. Patent 4,050,509(10/20/1977).
- 5.-Lefkowitz, SS, et al. Pirfenidone inhibits Tumor Necrosis Factor and subsequent endotoxin shock. The Immunologist 1997, supplement 1 pag. 61.
- 6.-Cain, W.C. et al. Inhibition of Tumor Necrosis Factor and subsequent endotoxin shock. Intl. J. Of Immuno. 1998 (12): 685-695.
- 7.-Schmidt, R.M.,Ritter, A.(D.O.) and Margolin, S. Bioavailability of Perfenidone Capsules Following Oral Administration (Human Volunteers) (60-2044-73), October 11, 1974.
- 8.-Gomez Silva M. Determinación de la Pirfenidona por HPLC acoplado a masas.
Publicación pendiente.



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL

09.-Derendorf, H., Gramatte T., und Schäfer G.; Pharmakokinetik. Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimittelterapie. 2nd. ed.: S. 316-317 (2002) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, mbH. Stuttgart.

10.-Diario Oficial de la Federación, (Mayo 7 de 1999). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998

11.-Bolton, S.; Pharmaceutical Statistics. Practical and clinical Applications. 3rd. ed.: p.355-443 (1997) Marcel Dekker, Inc. New York.

12.-Brown Jr, B. W.; The crossover experiment for clinical trials. Biometrics 36: 69-79. (1980)

13.-Gibaldi, M. y D. Perrier. Pharmacokinetics. 2da. ed. Marcel Dekker, Inc. New York, (1982). p 445-449.

14.-WinNonlin. Profesional; version 2.0 (2005) Scientific Consulting, Inc. Cary, North Carolina

Apéndices:

- 1.- Anexo de cuadros y tablas del diseño estadístico.
- 2.- Algoritmo a seguir con la aparición de efectos colaterales.
- 3.- Formas de reportes de casos.
- 4.- Información y requisitos generales para el registro de proyectos de investigación clínica.
- 5.- Organigrama.
- 6.-Características del parche según el fabricante.

Post Scriptum

Copia del comunicado de aprobación por los comités de Ética y de Investigación. 24.00

IPHARMA

Informe del análisis farmacocinética y estadístico en PIRFENIDONA (PIRF B/05-06) durante el desarrollo de prueba.

Los Parámetros Farmacocinéticos (PF) a evaluar fueron los siguientes (1):

ABC_{0-t} – Área bajo la curva al tiempo de la última determinación;

$ABC_{0-\infty}$ - Área Bajo la curva proyectada al infinito;

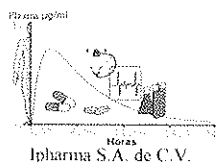
$C_{m\acute{a}x}$ – Concentración plasmática máxima y

$T_{m\acute{a}x}$ – Tiempo en el que alcanza dicha concentración.

$T_{1/2}$ - Vida Media

Método:

La prueba se desarrolló para comparar la farmacocinética entre dos presentaciones del medicamento (gel vs cápsula); Aleatoriamente se formaron parejas de un hombre y una mujer. Cada pareja se dispuso en un arreglo de 6 x 6 (6 periodos y 6 secuencias) donde en un mismo periodo no se repiten tratamientos y cada pareja tomó los 6 tratamientos. Para el análisis farmacocinético y estadístico se recibieron datos de 12 voluntarios y el número de tratamientos fue de dos, por lo cual se trabajó con un total de 72 unidades experimentales. Se obtuvieron datos de concentración plasmática y en orina por cada tiempo (t_i) por medicamento. Los datos se recibieron, capturaron, decodificaron y organizaron, para presentarse en las tablas de **Resultados de laboratorio (HPLC)** para cada medicamento (gel y cápsula) y muestras (Plasma y orina) y posteriormente se hizo una primera estimación de los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$; mientras que $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ se obtuvieron directamente. Con esta información se elaboraron los formatos **Resultados Sobre Determinación de Parámetros Farmacocinéticos** y enseguida se realizó el ANADEVA para cada uno de los parámetros comparando contra género. A este punto hemos obtenido información de los parámetros farmacocinéticos de manera individual y promedios.



Resultados:

Análisis de Varianza

Administración Oral Tmax vs género-dosis

F. V.	G.L.	SC	CM	F	P
genero_dosis	5	1.245	0.249	0.90	0.494
Error	30	8.302	0.277		
Total	35	9.547			

S = 0.5261 R-Sq = 13.04% R-Sq(adj) = 0.00%

				Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev		
Nivel	N	Media	StDev	-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----		
HA	6	0.8333	0.3416	(-----*-----)		HA - Hombre, concentración alta
HB	6	0.6667	0.2582	{-----*-----}		HB - Hombre, concentración baja
HM	6	0.7500	0.3162	{-----*-----}		HM - Hombre, concentración media
MA	6	0.7917	0.2923	{-----*-----}		MA - Mujer, concentración alta
MB	6	1.2500	1.0368	{-----*-----}		MB - Mujer, concentración baja
MM	6	0.8333	0.4655	{-----*-----}		MM - Mujer, concentración media
				-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----		
				0.40 0.80 1.20 1.60		

Administración cutánea Tmax vs género-dosis

F. V.	G.L.	SC	CM	F	P
genero_dosis	5	0.333	0.067	0.16	0.976
Error	30	12.667	0.422		
Total	35	13.000			

S = 0.6498 R-Sq = 2.56% R-Sq(adj) = 0.00%

				Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev		
Nivel	N	Media	DesSt	-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----		
HA	6	4.5000	0.5477	{-----*-----}		HA - Hombre, concentración alta
HB	6	4.6667	0.5164	{-----*-----}		HB - Hombre, concentración baja
HM	6	4.5000	0.8367	{-----*-----}		HM - Hombre, concentración media
MA	6	4.3333	0.8165	{-----*-----}		MA - Mujer, concentración alta
MB	6	4.5000	0.5477	{-----*-----}		MB - Mujer, concentración baja
MM	6	4.5000	0.5477	{-----*-----}		MM - Mujer, concentración media
				-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----		
				4.00 4.40 4.80 5.20		

Del ANOVA podemos deducir que no se aprecia efecto asociado al género.

Los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos y sus respectivas desviaciones estándar en datos crudos fueron los siguientes:

Datos de análisis en plasma – Administración Oral

Parámetro Farmacocinético	Promedio			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación		
	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
ABC0-t (hr*ng/mL)	14802	9798	4583	4328	3756	1372	0.292	0.383	0.299
ABC0-∞ (hr*ng/mL)	23817	14305	7272	12248	7700	3464	0.514	0.538	0.476
Cmáx (ng)	5309	3747	1586	1720	1058	329	0.324	0.282	0.207
Tmáx (horas)	0.812	0.792	0.958	0.304	0.382	0.782	0.374	0.482	0.816

Datos de análisis en plasma – Administración Cutánea

Parámetro Farmacocinético	Promedio			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación		
	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
ABC0-t (hr*ng/mL)	393.334	250.580	118.994	145.040	143.941	53.345	0.369	0.574	0.448
ABC0-∞ (hr*ng/mL)	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Cmáx (ng)	153.404	91.560	46.474	55.868	48.144	22.884	0.364	0.526	0.492
Tmáx (horas)	4.417	4.500	4.583	0.669	0.674	0.515	0.151	0.150	0.112

**EL parámetro ABC0-∞, no se obtuvo debido al comportamiento de la curva de absorción en la cual no se aprecia una caída en la concentración del medicamento

Datos de análisis en orina – Administración Oral

Parámetro Farmacocinético	Promedio			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación		
	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
ABC0-t (hr*ng/mL)	4164.161	2469.614	1400.967	2484.568	945.430	846.450	0.597	0.383	0.604
ABC0-∞ (hr*ng/mL)	4208.456	2485.135	1500.606	2533.239	952.795	821.750	0.602	0.383	0.548
Cmáx (ng)	624.945	375.623	181.515	322.564	133.376	98.169	0.516	0.355	0.541
Tmáx (horas)	6.000	6.000	7.000	0.000	0.000	3.464	0.000	0.000	0.495

Datos de análisis en orina – Administración Cutánea

Parámetro Farmacocinético	Promedio			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación		
	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
ABC0-t (hr*ng/mL)	1319.867	623.745	282.330	1685.610	360.846	127.311	1.277	0.579	0.451
ABC0-∞ (hr*ng/mL)	1884.274	1148.936	353.104	1803.730	745.509	207.323	0.957	0.649	0.587
Cmáx (ng)	119.738	40.865	19.212	213.701	22.040	7.828	1.785	0.539	0.407
Tmáx (horas)	10.500	12.500	12.500	4.523	5.977	4.758	0.431	0.478	0.381

Vida Media

Sujetos	Tipos de carga				
	Baja	Media	Alta		
C01	2.352	3.345	2.840		
C02	3.103	4.068	2.530		
C03	5.680	1.858	3.272		
C04	1.413	1.672	1.682		
C05	3.460	3.421	4.493		
C06	8.854	1.980	2.298		
D01	2.509	2.334	9.711		
D02	1.870	1.771	2.150		
D03	2.230	2.334	2.370		
D04	2.135	2.334	2.062		
D05	3.421	2.688	2.281		
D06	2.840	2.230	1.942		
Promedios*	3.322	2.503	3.136	2.987	Global*

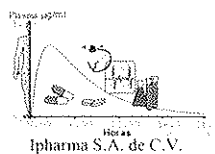
*Datos en horas

A t e n t a m e n t e

Ph. D. Salvador A. Borrego Alvarado
Director del Departamento de Estadística

Bibliografía

- 1.- Diario Oficial de la Federación,
(Mayo 7 de 1999). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.
- 2.- Chow SC. y JP. Liu.
Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, p 152-154; (2000) Marcel Dekker, Inc. New York.

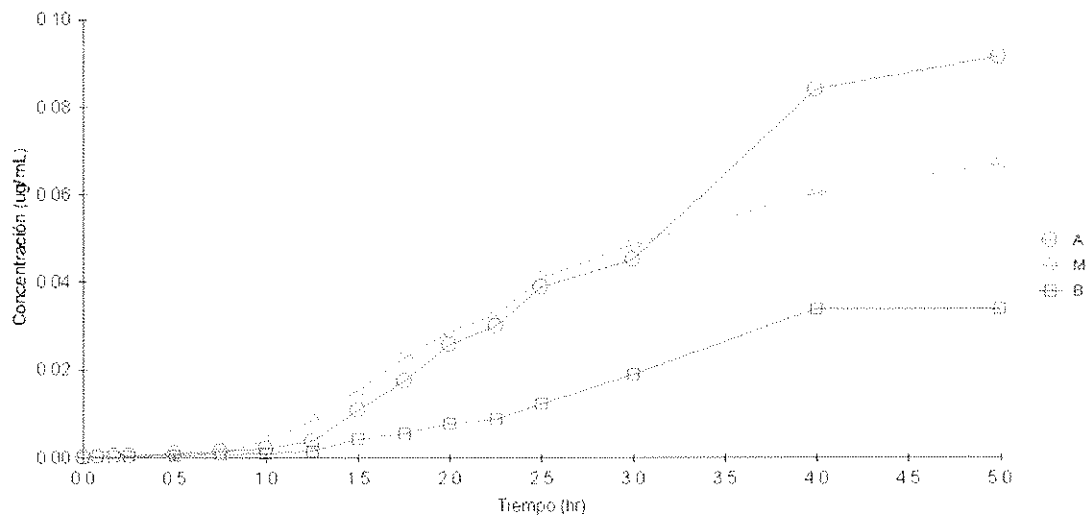


Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Análisis de muestras de Sangre

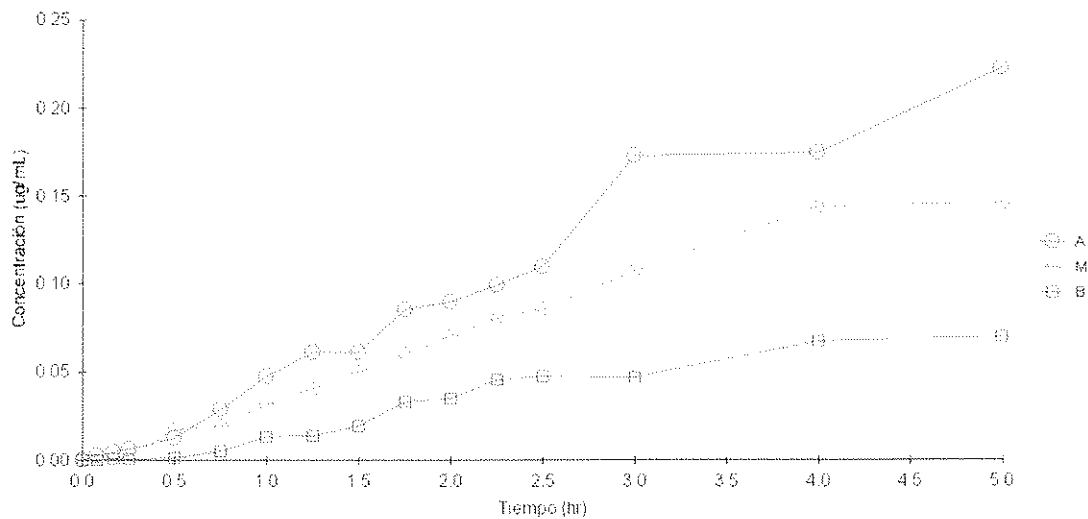
Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

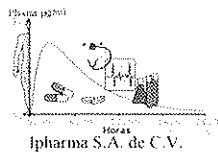
Sujeto=C02



Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Sujeto=C03

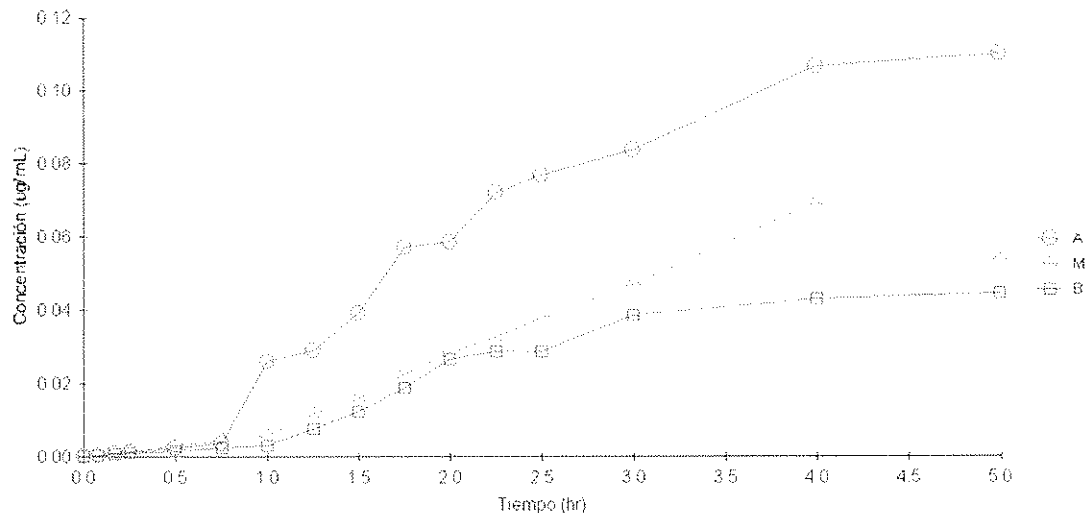




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

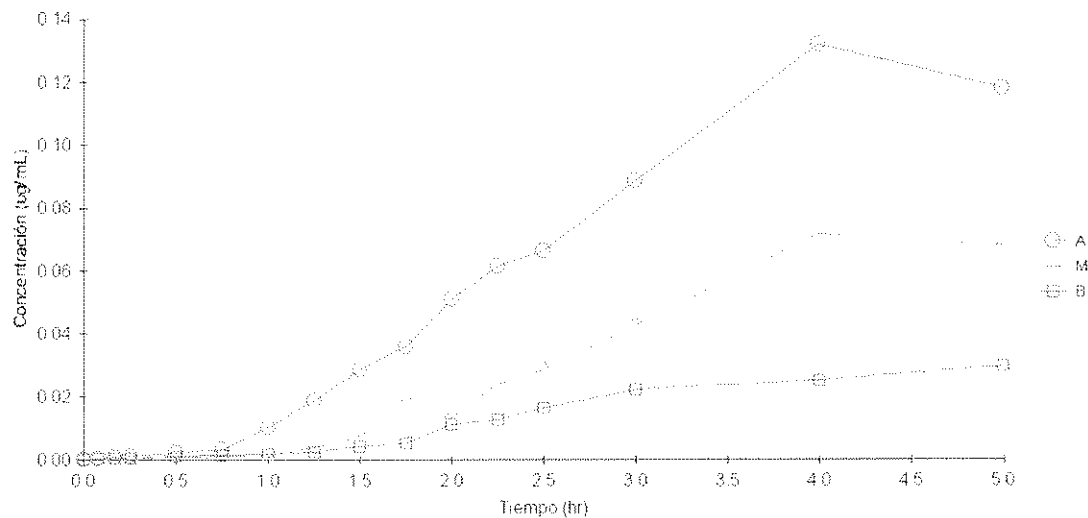
Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

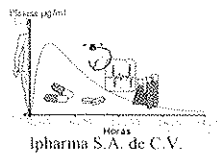
Sujeto=C04



Pirfenidona Administración Cutánea
Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Sujeto=C05

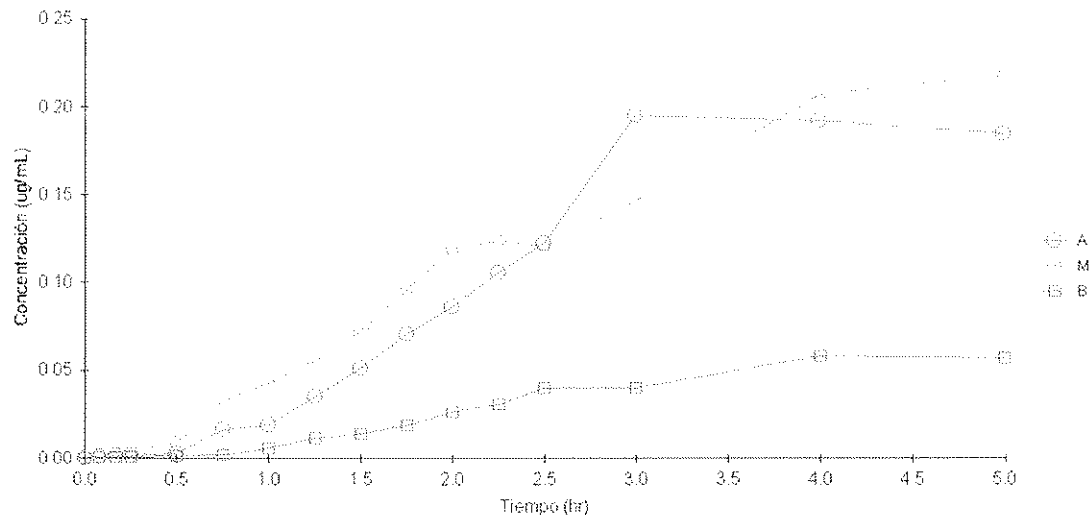




Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

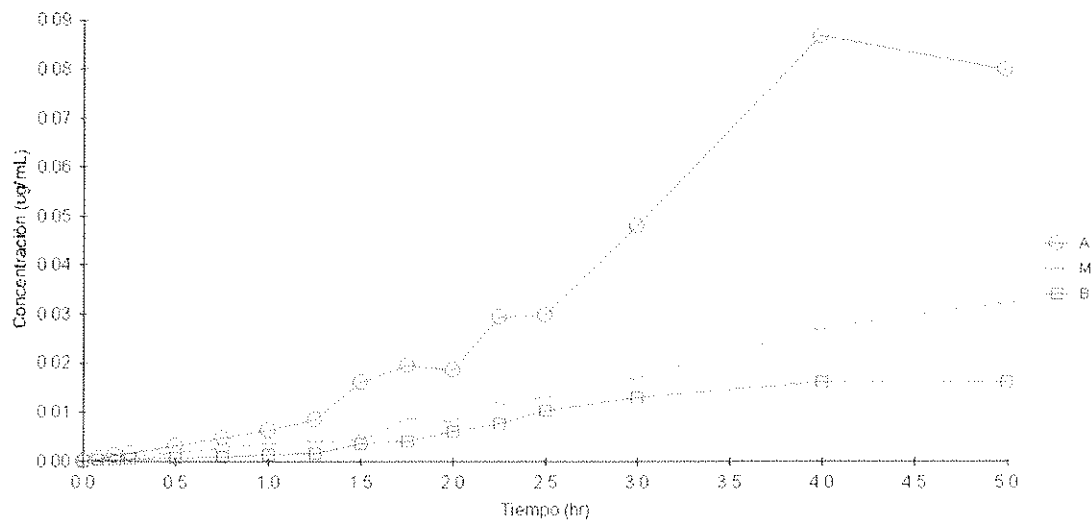
Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

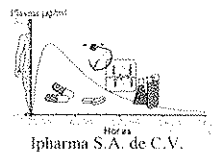
Sujeto=006



Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Sujeto=001

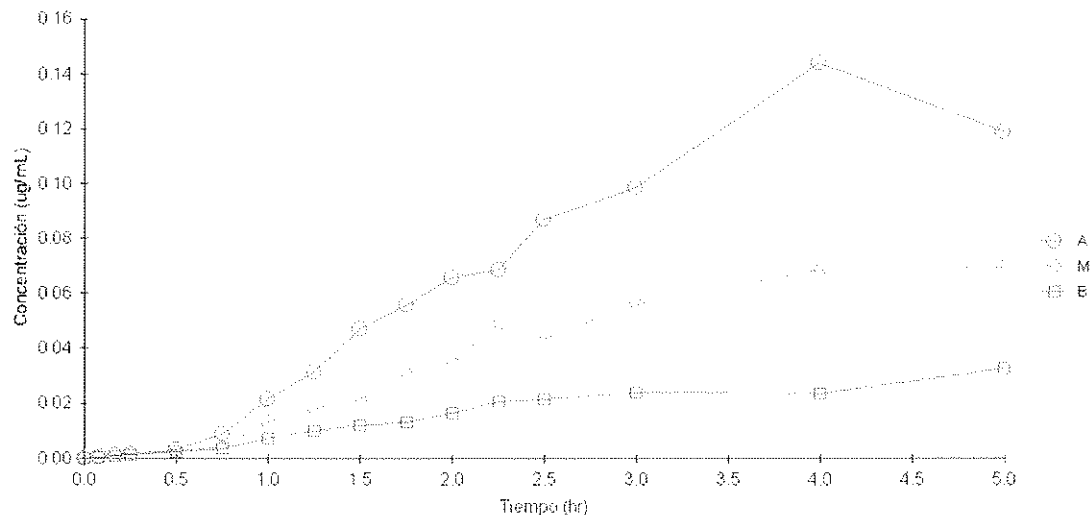




Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

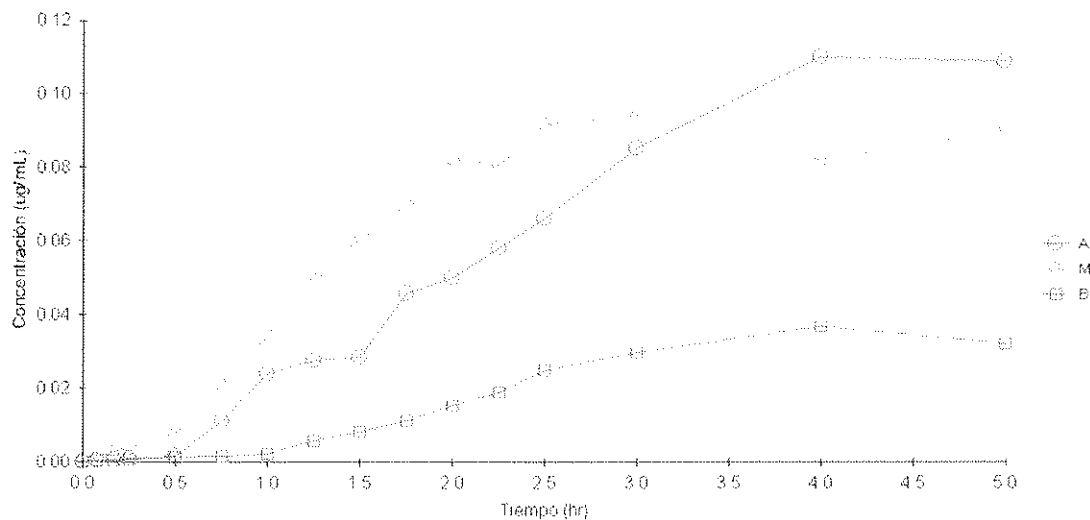
Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

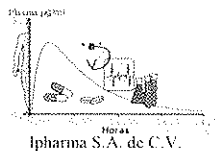
Sujeto=002



Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Sujeto=003

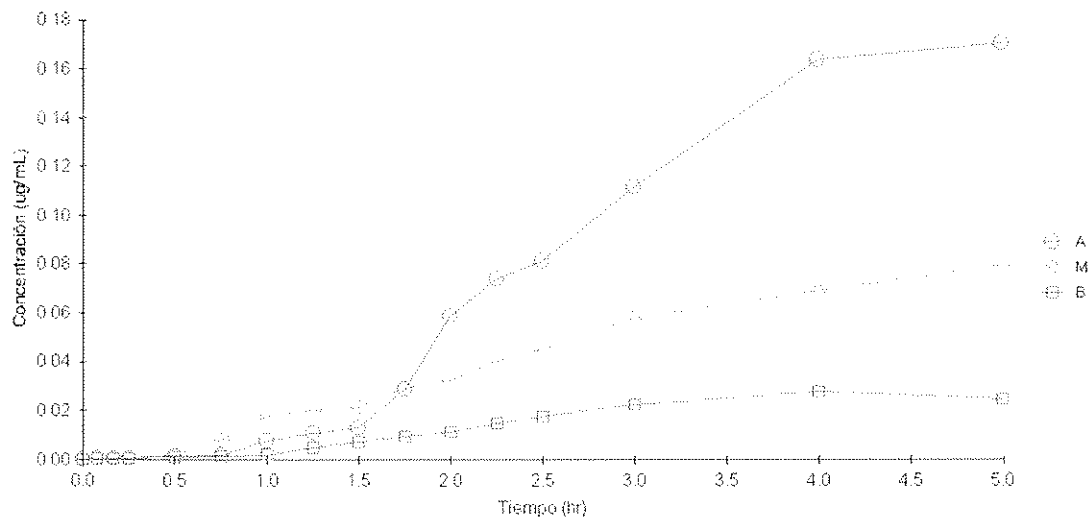




Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

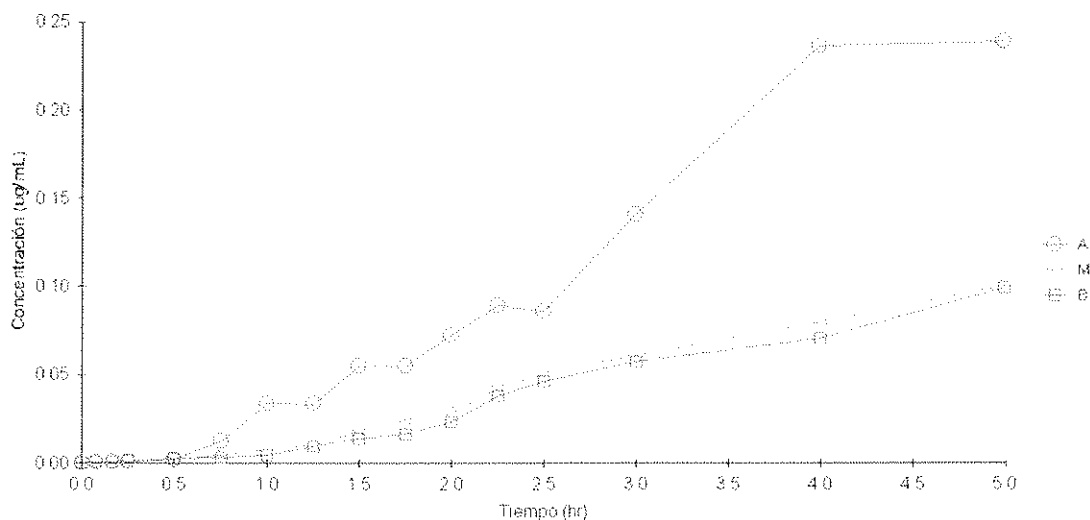
Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

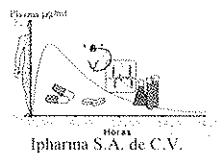
Sujeto=D04



Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Sujeto=D05

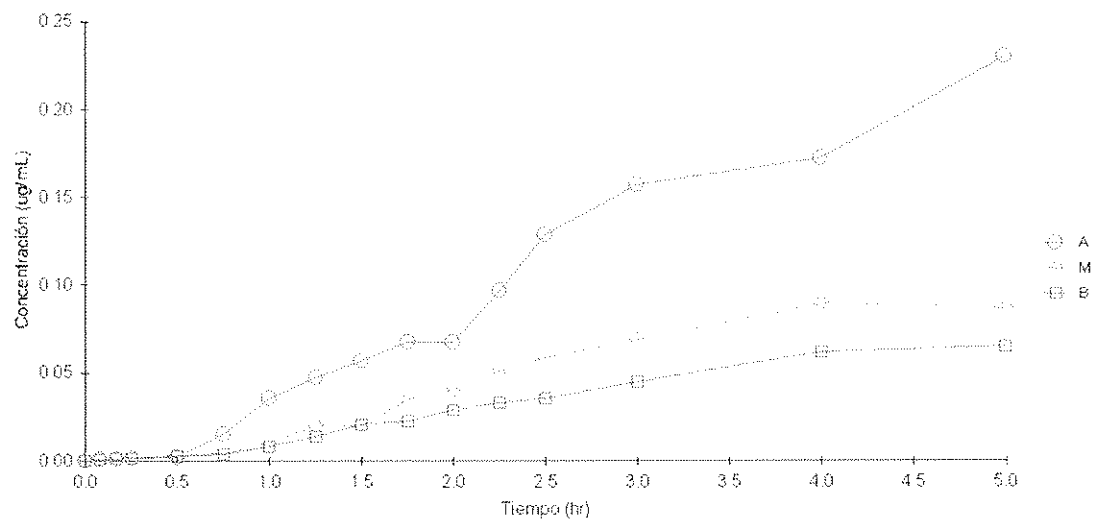




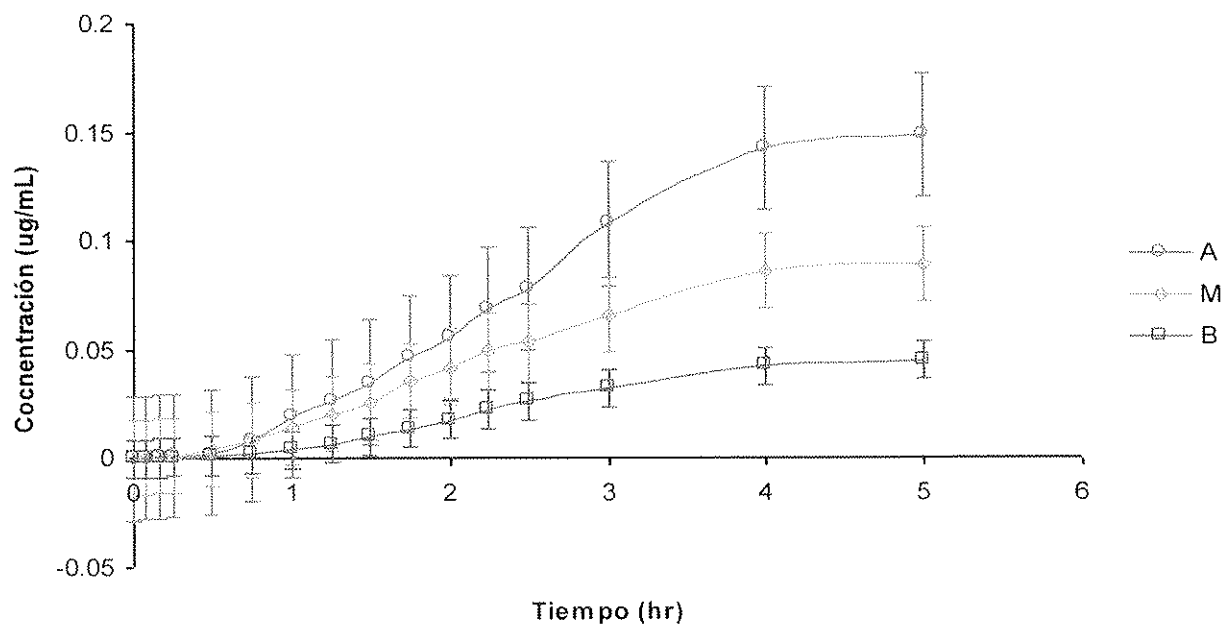
Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

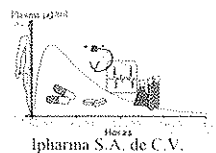
Pirfenidona Administración Cutánea
 Tiempo (hr) vs Concentración (ug/mL)

Sujeto=005



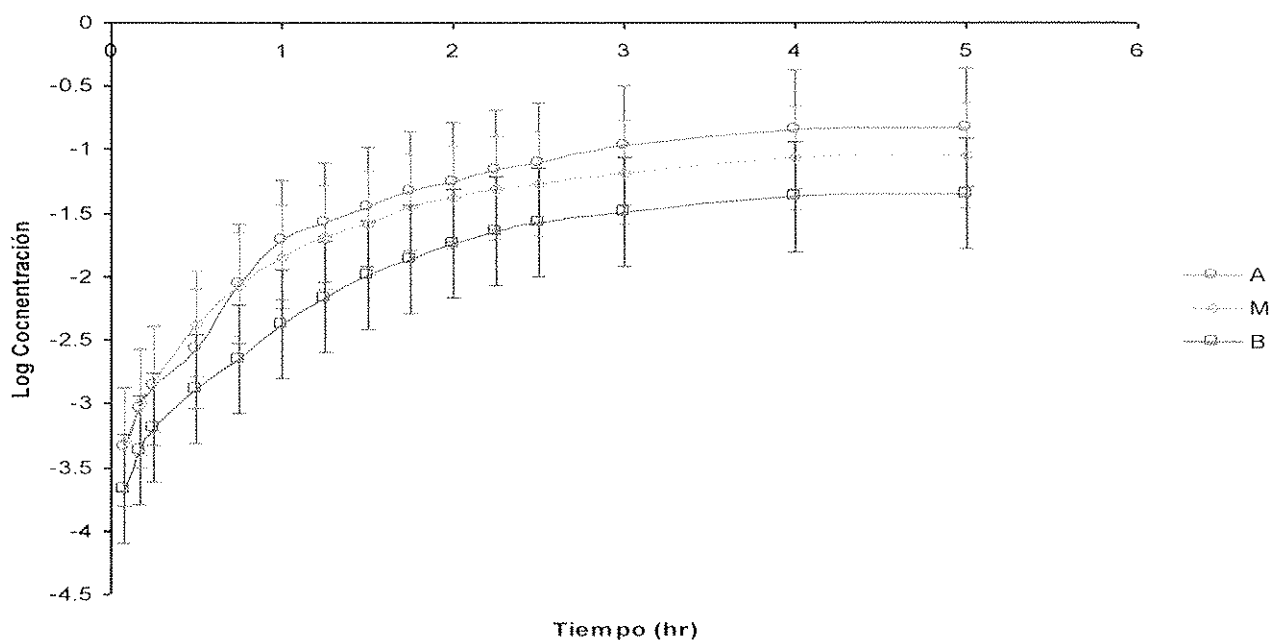
Pirfenidona Administración Cutánea
Promedios de Tiempo vs Concentración



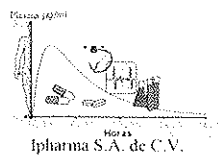


Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Pirfenidona Administración Cutánea
Promedios de Tiempo vs Log Concentración



*Concentraciones originales en $\mu\text{g/mL}$

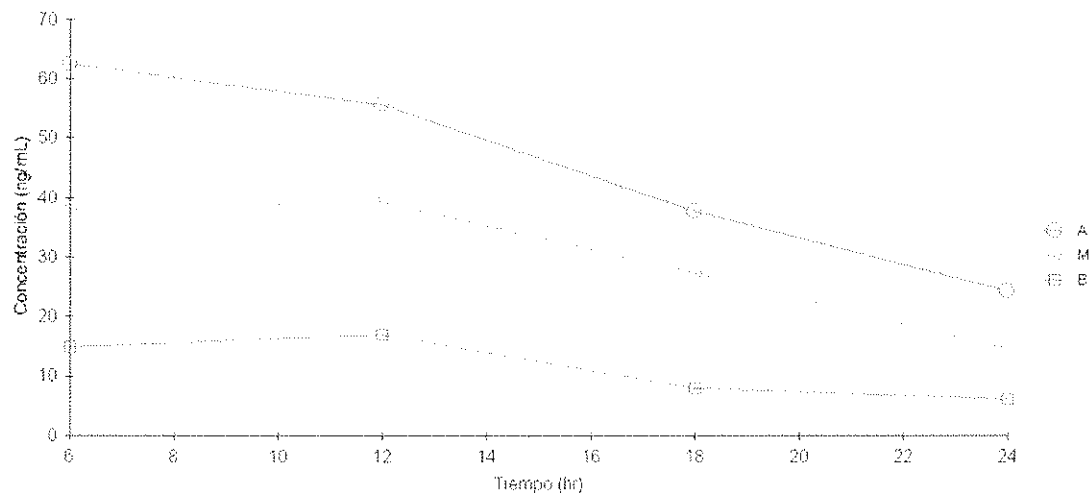


Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

Análisis de muestras de Orina

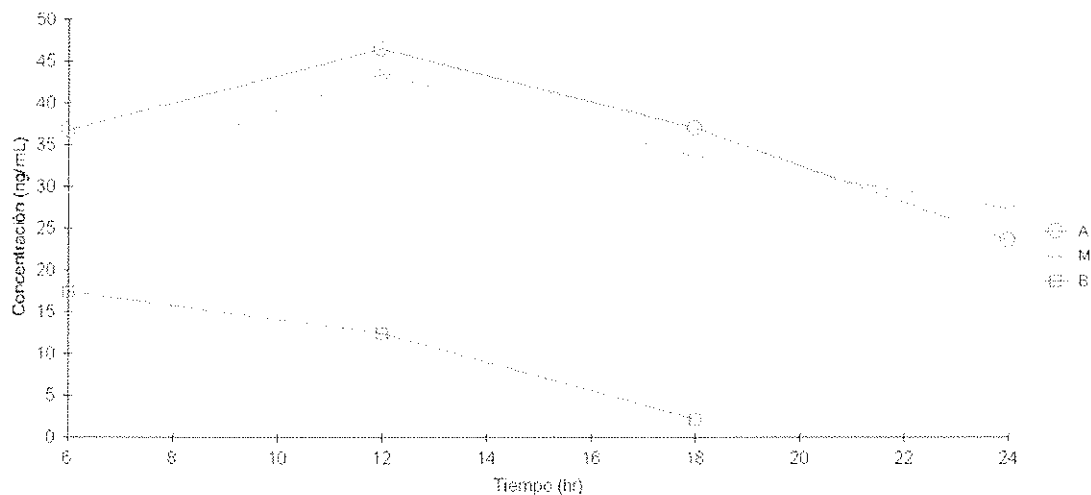
Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

Sujeto=C01, Vía_de_administración=Cutánea



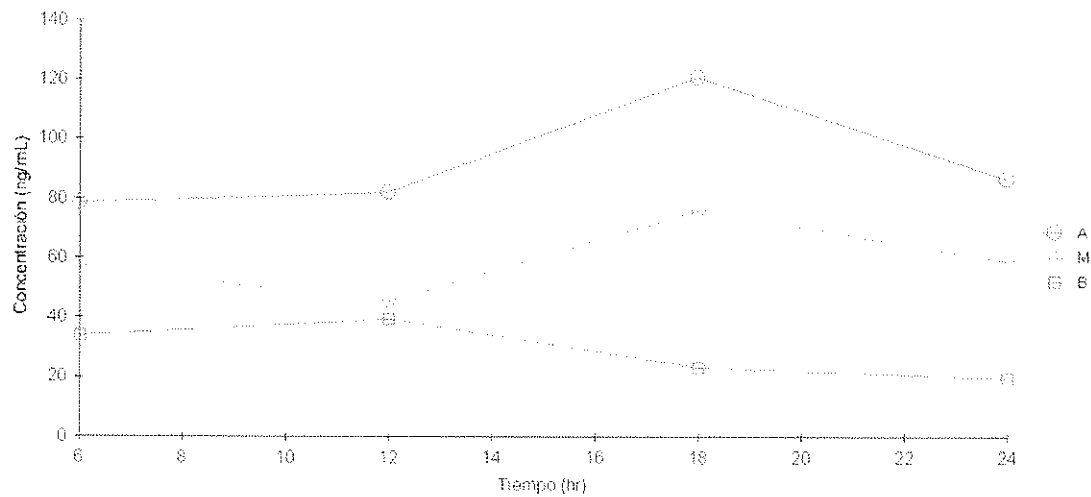
Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

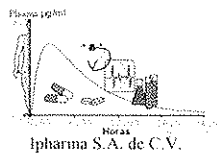
Sujeto=C02, Vía_de_administración=Cutánea



Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

Sujeto: C03, Vía de administración: Cutánea

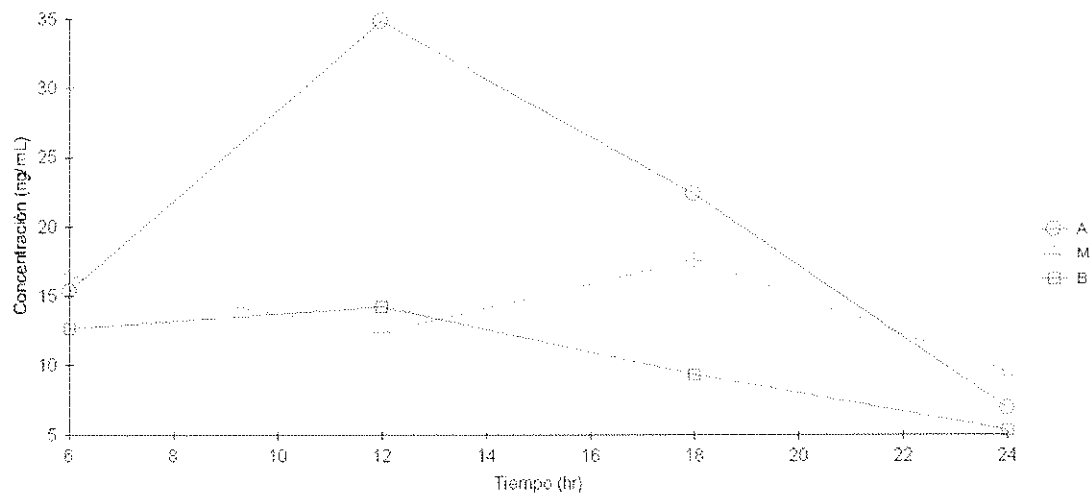




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

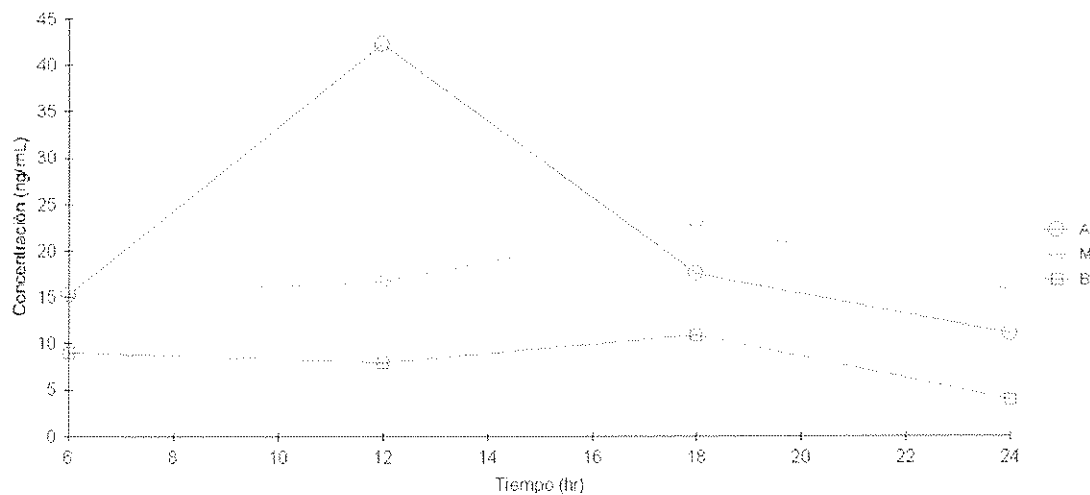
Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

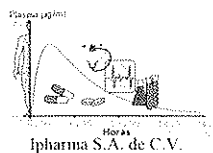
Sujeto=004, Via_de_administración=Cutánea



Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

Sujeto=005, Via_de_administración=Cutánea

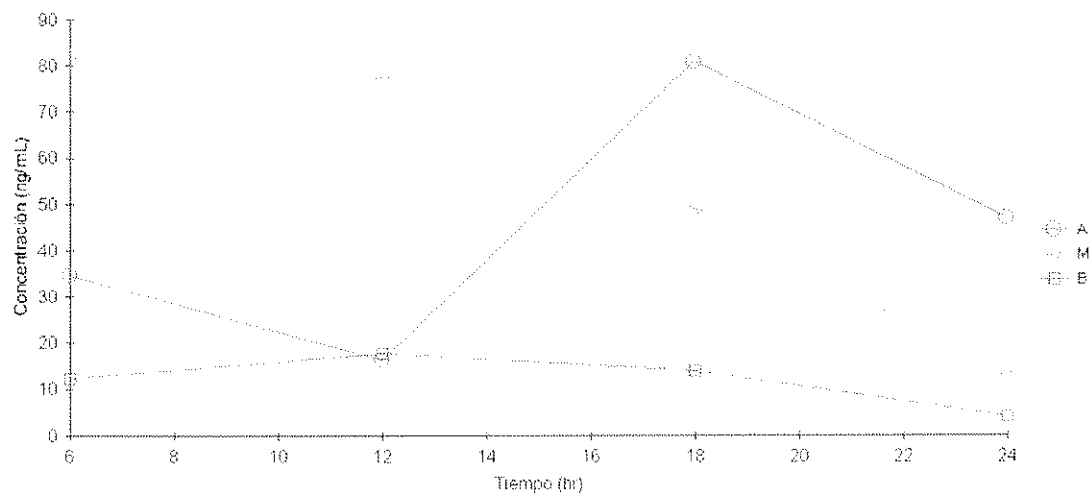




Ipharma S.A. de C.V.
 Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

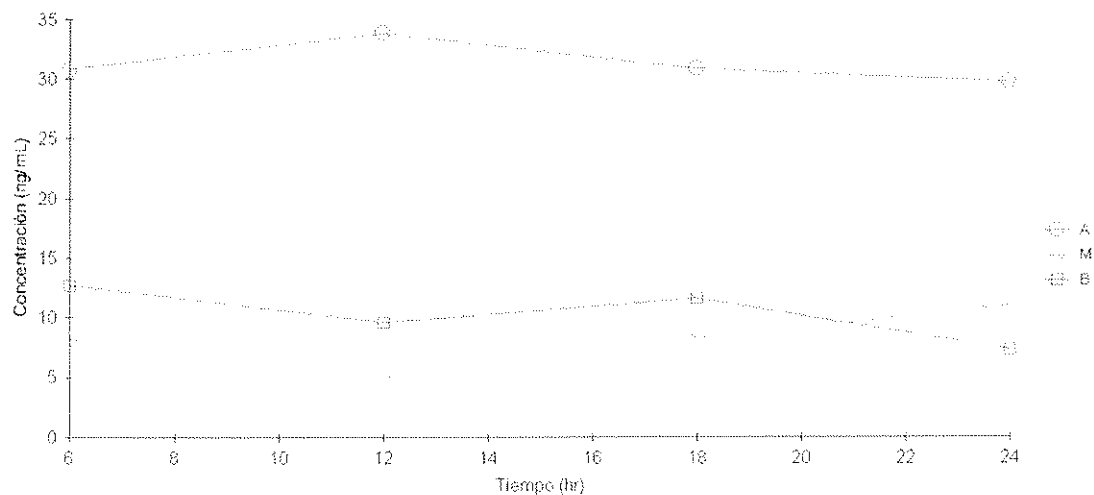
Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

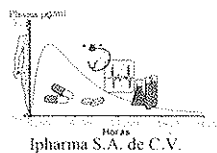
Sujeto=CG6, Via_de_administración=Cutánea



Pirfenidona
 Análisis de muestras de orina
 Tiempo vs Concentración

Sujeto=EG1, Via_de_administración=Cutánea

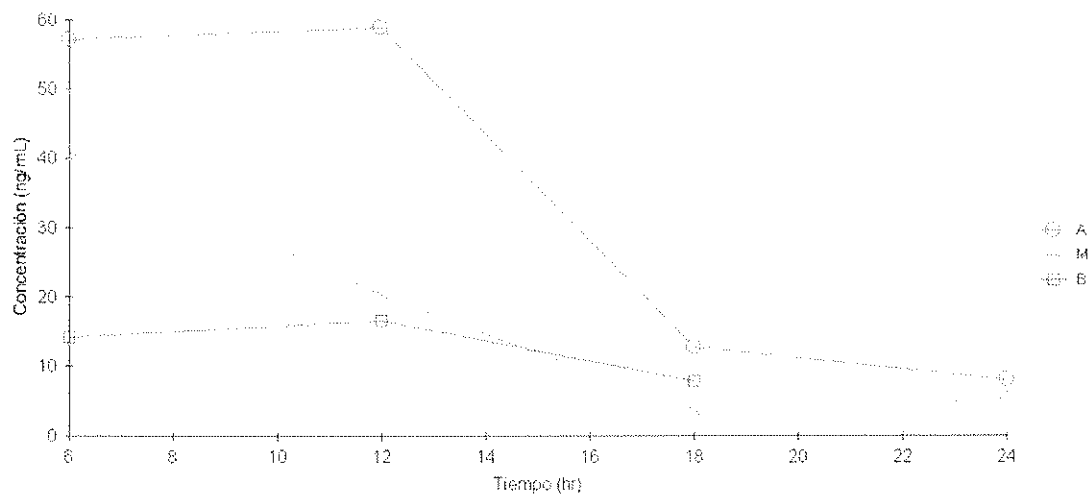




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

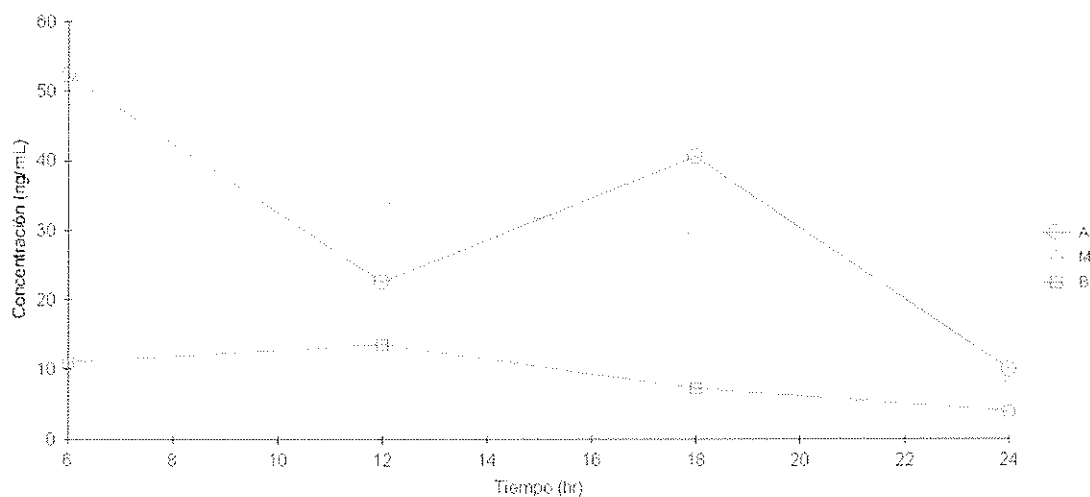
Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

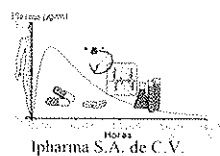
Sujeto=D02, Via_de_administración=Cutánea



Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

Sujeto=D03, Via_de_administración=Cutánea

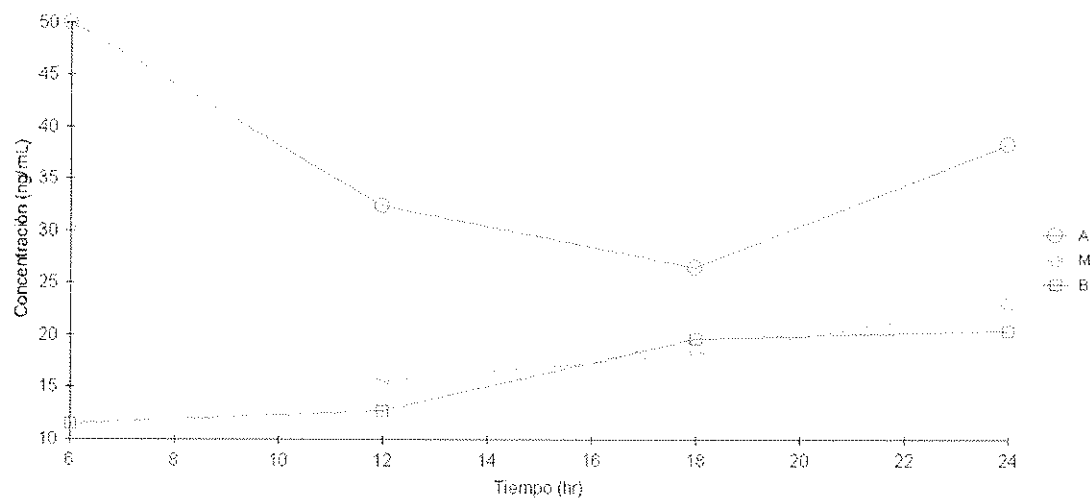




Ipharma S.A. de C.V.
Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental

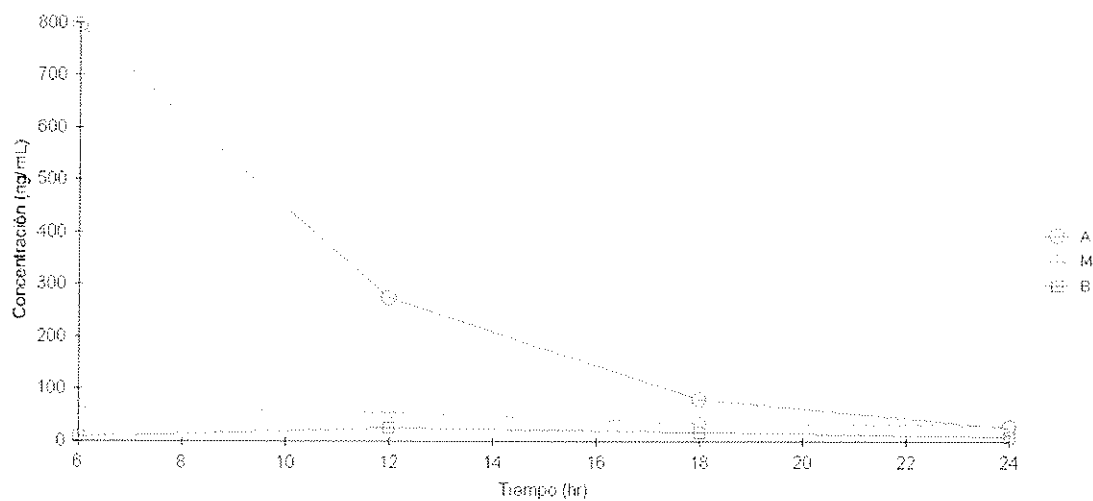
Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

Sujeto=D04, Vía_de_administración=Cutánea

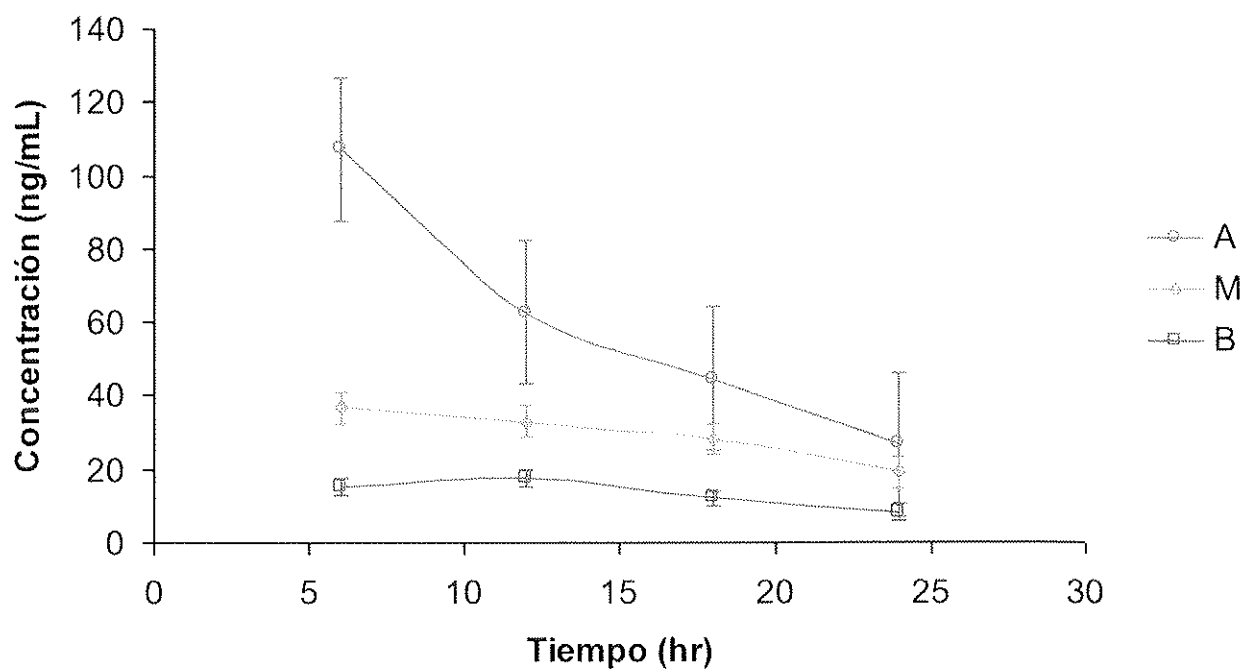


Pirfenidona
Análisis de muestras de orina
Tiempo vs Concentración

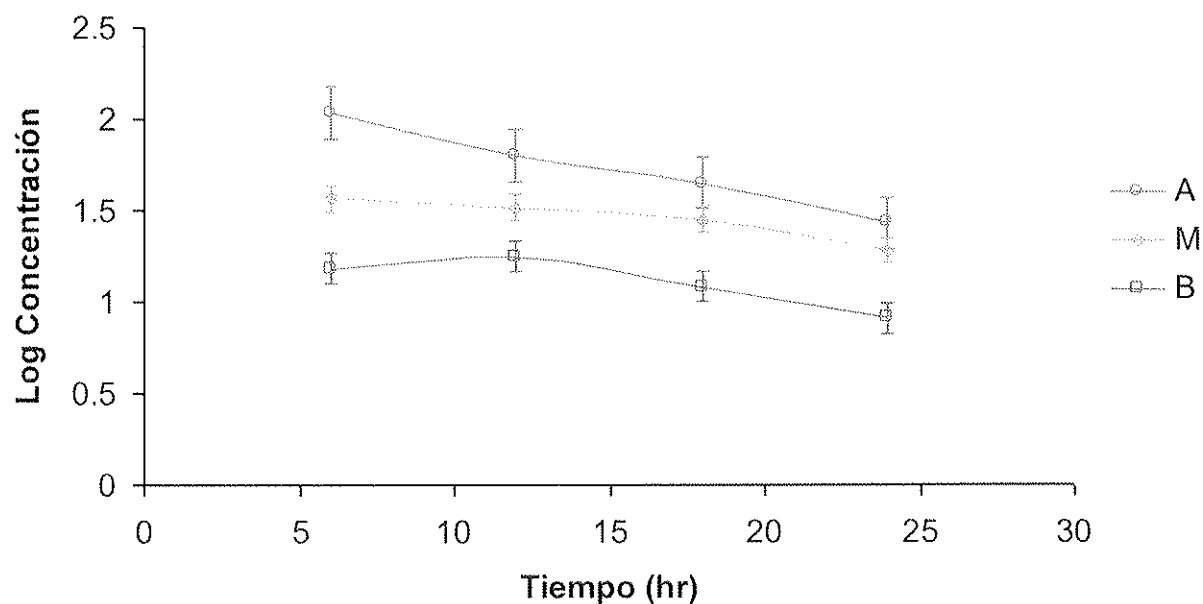
Sujeto=D05, Vía_de_administración=Cutánea



Pirfenidona Administración Cutánea Análisis de muestra de Orina Promedio de Tiempo vs Concentración



Pirfenidona Administración Cutánea
Análisis de muestra de Orina
Promedio de Tiempo vs Log Concentración



*Concentraciones originales en ng/mL



TÍTULO DE PATENTE NO. 302983

Titular(es): CELL THERAPY AND TECHNOLOGY, S.A. DE C.V.
Domicilio: Calzada de las Bombas No. 128, Local 3, Col. Ex-Hacienda Coapa, 04980, Distrito Federal, MÉXICO
Denominación: GEL CONTENIENDO PIRFENIDONA.
Clasificación: Int.Cl.8: A61K31/4412
Inventor(es): JOSÉ AGUSTÍN ROGELIO MAGAÑA CASTRO; LAURA VÁZQUEZ CERVANTES; JUAN SOCORRO ARMENDARIZ BORUNDA

SOLICITUD

Número:

MX/a/2007/009796

Fecha de presentación:

14 de agosto de 2007

Hora:

11:39

PRIORIDAD

País:

Fecha:

Número:

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 14 de agosto de 2027

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracciones III y 7º bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) 27/06/1991, reformada el 02/08/1994, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005 y 25/01/2006); artículos 1º, 3º fracción V inciso a), sub inciso ii) 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 7/09/2007); artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), sub inciso ii), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2002, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007); 1º, 3º y 5º inciso a) y antepenúltimo párrafo del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

Fecha de expedición: 3 de septiembre de 2012

**LA SUBDIRECTORA DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES,
ÁREAS BIOTECNOLÓGICA, FARMACÉUTICA Y QUÍMICA**



M. EN C. INGRID MACIEL PEDROTE



MX/2012/104022

REPUBLIC OF SOUTH AFRICA



REPUBLIEK VAN SUID AFRIKA

PATENTS ACT, 1978

CERTIFICATE

In accordance with section 44 (1) of the Patents Act, No. 57 of 1978, it is hereby certified that:

CELL THERAPY AND TECHNOLOGY S.A. DE C.V.

Has been granted a patent in respect of an invention described and claimed in complete specification deposited at the Patent Office under the number

2010/00918

A copy of the complete specification is annexed, together with the relevant Form P2.

In testimony thereof, the seal of the Patent Office has been affixed at Pretoria with effect
from the **28** day of **April 2011**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Jacobs', positioned above the printed title of the Registrar of Patents.

.....
Registrar of Patents



REPUBLIC OF SOUTH AFRICA		REGISTER OF PATENTS		PATENTS ACT, 1978		
OFFICIAL APPLICATION		LODGING DATE: NATIONAL PHASE		ACCEPTANCE DATE		
21	01	22	8 FEBRUARY 2010	47	10-02-2011	
INTERNATIONAL CLASSIFICATION		LODGING DATE: INTERNATIONAL (PCT)		GRANTED DATE		
51	A61K	23	14 AUG 2008	28/04/11		
FULL NAME(S) OF APPLICANT(S)/PATENTEE(S)						
71	CELL THERAPY AND TECHNOLOGY, S.A. DE C.V.					
APPLICANTS SUBSTITUTED:				DATE REGISTERED		
71						
ASSIGNEE(S)				DATE REGISTERED		
71						
FULL NAME(S) OF INVENTOR(S)						
72	1. MAGAÑA CASTRO, JOSÉ AGUSTÍN ROGELIO 2. VÁZQUEZ, CERVANTES LAURA 3. ARMENDÁRIZ BORUNDA, JUAN SOCORRO					
PRIORITY CLAIMED		COUNTRY		NUMBER		
BY INTERNATIONAL APPLICATION PCT/MX2008/000107 FILED 14 AUGUST 2008		33	MX	31	MX/A/2007/009796	
				32	14 AUG 2007	
TITLE OF INVENTION						
54	GEL CONTAINING PIRFENIDONE					
ADDRESS OF APPLICANT(S)/PATENTEE(S)						
CALZADA DE LAS BOMBAS NO. 128 LOCAL 3 COL. EX-HACIENDA COAPA DELEGACIÓN COYOACÁN C.P., 04980, MEXICO						
ADDRESS FOR SERVICE				S & F REF		
74	SPOOR & FISHER			PA150667/ZA		
PATENT OF ADDITION NO.			DATE OF ANY CHANGE			
61						
FRESH APPLICATION BASED ON			DATE OF ANY CHANGE			

AMENDMENTS AND RECTIFICATIONS, ETC.					
Document	Date of application	Advertisement date	Opposition date	Allowance or refusal	Date of letter

PROCEEDINGS BEFORE THE COMMISSIONER OF PATENTS					Appeals to High Court TPD/AD	Date withdrawn
Nature	Taken by:	Against	Date commenced	Date of order		

LICENCES, ATTACHMENTS AND HYPOTHECATIONS			
Nature	In favour of:	Date registered	Date cancelled

[illegible][illegible]

(57) Resumen de formas farmacéuticas de los tejidos

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional(43) Fecha de publicación internacional
19 de Febrero de 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/022899 A1(25) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/4412 (2006.01)(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2008/000107(22) Fecha de presentación internacional:
14 de Agosto de 2008 (14.08.2008)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2007/009796

14 de Agosto de 2007 (14.08.2007) MX

(71) Solicitantes e

(72) Inventores: **MAGAÑA CASTRO, José Agustín Rogelio** [MX/MX]; Calzada de las Bombas No. 128, Bodega 1,, Col. Ex-Hacienda Coapa,, C.P. 04980, México, D.F. (MX). **VÁSQUEZ CERVANTES, Laura** [MX/MX]; Calzada de las Bombas No. 128, Bodega 1, Colonia Ex-Hacienda Coapa, C.P. 04980, México, D.F. (MX). **ARMENDÁRIZ BORUNDA, Juan Socorro** [MX/MX]; Calzada de las Bombas No. 128, Bodega 1, Colonia Ex-Hacienda Coapa, C.P. 04980, México, D.F. (MX).(74) Representante común: **MAGAÑA CASTRO, José Agustín Rogelio**; Calzada de las Bombas No. 128, Bodega 1,, Col. Ex-Hacienda Coapa,, C.P. 04980, México, D.F. (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones

(54) Title: GEL CONTAINING PIRFENIDONE

(54) Título: GEL CONTENIENDO PIRFENIDONA

(57) Abstract: The invention relates to a gel composition containing pirfenidone, which is advantageous over other cutaneously administered pharmaceutical forms known in the prior art and which can be used in treatment for the restoration of tissues with fibrotic lesions and for the prevention of fibrotic lesions

(57) Resumen: La presente invención describe una composición de gel conteniendo Pirfenidona, que ofrece ventajas sobre otras formas farmacéuticas de administración cutánea conocidas en el estado de la técnica, que es útil en el tratamiento para la restauración de los tejidos con lesiones fibróticas y para la prevención de lesiones fibróticas.

WO 2009/022899 A1

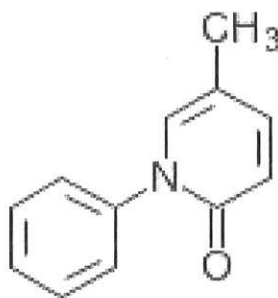
GEL CONTAINING PIRFENIDONE

FIELD OF INVENTION

The present invention is related to a gel formula that contains Pirfenidone, which offers advantages over other pharmaceutical forms of known cutaneous administration in the state of the technique.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The 5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone, formula;



It is a drug that has been applied in the restoration of tissues with lesions with fibrosis and the prevention of fibrotic lesions. This compound, Pirfenidone, it is by itself a known compound and its pharmacological effects has been described, for example, in Japanese applications numbers 87677/1974 and 1284338/1976, as an anti-inflammatory agent that includes antipyretic and analgesics. The United States Patents no. 3, 839, 346, published October 1st of 1974; the number 3, 974, 281, published august 10th of 1976; the number 4, 042, 699 published august 16th of 1977, and the number 4, 052, 509 published October 4th of 1977, which described the methods for the obtained Pirfenidone, as well as its use as an anti-

inflammatory agent. In the Mexican patent 182, 266 the antifibrotic activity of the 5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone is described.

Different resources and treatments have been used to the date and none of them have shown to be really effective. Pirfenidone has shown its efficacy as an anti-fibrotic agent in different pathologies and organs, and has been demonstrated in previous works, where we have observed an effect on the fibroblasts and the production of collagen and extracellular matrix, as well as in experimental models and in clinical tests also.

Many substances could form gels when a gelificant agent is added. This is use in many diverse products in the manufacturing industry, from food to paint, passing through adhesives.

Gels are also important in the chemistry part related with the processes SOL GEL and in the synthesis of solid materials with nanopores.

Gels are classified in: aqueous (hydrogels) or organic (organogels), dependingo if the aqueous component is water or an organic solvent; organic or inorganic in nature, colloidal or thick grain, according to the size of the particles; and rigid gels, elastic or tixotropic, according to its mechanic properties.

The hydrocolloids are substances that are produced from vegetable and animal proteins or multiple sugars. They have the capacity to swell themselves and to bind to water. The hydrocolloids are used to thicken, solidify and stabilize food.

OBJECT OF THE INVENTION

The object of the present invention is to provide a gel composition for its cutaneous administration that contains Pirfenidone, a viscous agent; a solubilizer; a non ionic solubilizer; a conserving agent; a neutralizer agent and purified water.

Also, it is the object of the present invention to provide a process of manufacture of a gel that contains pirfenidone for its cutaneous application.

Another objective of the present invention is to provide a gel medicine to be used as an anti-fibrotic and anti-inflammatory agent.

SPECIFICATION OF THE INVENTION

COMPOSITION OF THE GEL

The composition of the gel contains from 2 to 12% of Pirfenidone is elaborated utilizing from 0.4 to 1.2% of a viscous agent, from 10 to 30% of a solubilizer, from 5 to 15% of a non ionic solubilizer, from 0.2 to 1% of a conserving agent, from 0.4 to 1.2% a neutralizer agent and the rest of purify water. The viscous agent is selected from a carbomer 940 (MR); Ultrex 10(MR), cellulose derivatives; gums; polioxameres; ethylic alcohol and propylenglycol; the conserving agent is selected from a group that consist of Diazolidinyl urea, iodopropinil-butylcarbamate; methylparabene and a mix of these compounds; the neutralizer agent is selected from a group of primary, secondary and tertiary aliphatic amines of the mono- , bi- and triethanolamine type, and of the hydroxide alkaline metals, such as sodium hydroxide.

An example of the composition of the gel is shown in the table 1:

Component	Quantity (g)	%
Pirfenidone	8	8
Viscous agent	0.5	0.5
Solubilizer	20	20
Non ionic solubilizer	11.5	11.5
Conserving agent	0.5	0.5

Neutralizer	0.5	0.5
Purified water up to	100	59

The gel containing Pirfenidone is manufactured as follows:

- a) Mix 50% of the total water to be used with the viscous agent, allowing the complete humectation of the viscous agent;
- b) Mix separately and with constant agitation the Pirfenidone with the solubilizer agent;
- c) Dissolve separately the non ionic solubilizer agent in the 25% water to be used at 40°C, once dissolved, the 15% of the total water is added;
- d) Add the solution from part c) to the mix from part b), agitate until the mix is homogenate.
- e) Dilute the neutralizer agent in 10% of the total water to use, agitate until the mix is homogenate; and
- f) Add with constant agitation and homogenate in each addition to the mix from part a) the solution from part d); the conservative and the solution from part e).

A prepared composition according to procedure describe is shown in table 2.

Component	Quantity (g)
Pirfenidone	8
Carbomer	0.5
N-methylpirrolidone	20
Macrogolglycerol	11.5
Hidroxiestearate 40	
Diazolidinilurea and	0.5

Iodopropinil-butylcarbamate	
Triethanoalamine	0.5
Purified water up to	100

These compositions are shown in an example mode, but they are not limited in any level of the reach of the description of the present invention.

CLAIMS

1. A composition of the Pirfenidone-containing gel is characterized because it includes from 2 to 12% of Pirfenidone, from 0.4 to 1.2% of the viscous agent, from 10 to 30% of the solubilizer, from 5 to 15% of a non ionic solubilizer, from 0.2 to 1% of a conserving, from 0.4 to 1.2% of a neutralizer agent and the rest of purified water.
2. The composition of Claim 1, characterized because it includes Pirfenidone at 8%; 0.5% of the viscous agent, 20% of the solubilizer, 11.5% of the non ionic solubilizer, 0.5% of the conserving agent, 0.5% of the neutralizer agent and the rest of purified water.
3. The composition of Claim 1, characterized because the viscous agent is selected from a Carbomer 940 (MR); Ultrex 10(MR), cellulose derivatives; gums; polioxameres; the solubilizer is selected from methyl pyrrolidone; ethylic alcohol and propylenglycol; the conserving agent is selected from a group that consists of diazolidinilurea, iodopropinilbutylcarbamate; methylparabene, propylparabene and mixes of these compounds; the neutralizer agent is selected from a group of primary, secondary and tertiary aliphatic amines of the mono-, bi-, and triethanolamine type, and the hydroxide alkaline metals, such as sodium hydroxide.

4. The composition of Claim 1, characterized because the viscous agent is Carbomer 940 (MR); the solubilizer is N-methylpyrrolidone; the conserving agent is diazolidinilurea and iodopropilbutylcarbamate; the neutralizer agent is trietanolamine.

5. Process of fabrication of a composition of a Pirfenidone-containing gel, characterized because it includes the following stages:

- a) Mix 50% of the total water to be used with the viscous agent, allowing the complete humectation of the viscous agent;
- b) Mix separately and with constant agitation the Pirfenidone with the solubilizer agent;
- c) Dissolve separately the non ionic solubilizer agent in the 25% of the water to be used at 40°C and once is dissolved, add the 15% of the total water.
- d) Add the solution from part c) to the mix from part b), agitate until the mix is homogenate.
- e) Dilute the neutralizer agent in 10% of the total water to use, agitate until the mix is homogenate; and
- f) Add with constant agitation and homogenate in each addition to the mix from part a) the solution from part d); the conserving agent and the solution from part e).

6. The use of a composition of a Pirfenidone-containing gel according to any of the Claims 1 through 4, for the restoration of the tissues with fibrotic lesions and for the prevention of fibrotic lesions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2008/000107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4412 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0016775 A (SCHEIWE, MAX) 30.03.2000; page 3, line 16-page 7, line 10; examples.	1-6
A	WO 2004073713 A (SHIONOGI & CO LTD) 02.09.2004 (abstract). [online][retrieved on 07.11.2008]. Retrieved from the: EPOQUE WPI Database; DW200462; n° acceso 2004-642406[62].	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 December, 2008 (03.12.2008)

Date of mailing of the international search report

(09/12/2008)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

N. Vera Gutiérrez

Telephone No. +34 91 349 55 44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2008/000107

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 6 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy. The searched was carried out on the basis of the possible effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ion No.
00107

t sheet)

re following reasons:

py. The
1.

quirements to such an

ices of Rule 6.4(a).

ort covers all searchable

d not invite payment of

nal search report covers

ational search report is

d, where applicable, the

ut the applicable protest

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ MX 2008/000107

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0016775 A	30.03.2000	AU 1226099 A EP 1113798 AB JP 2002526447 T US 6492395 B	10.04.2000 11.07.2001 20.08.2002 10.12.2002
WO 2004073713 A	02.09.2004	NONE	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ MX 2008/000107

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/4412 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 0016775 A (SCHEIWE, MAX) 30.03.2000; página 3, línea 16-página 7, línea 10; ejemplos.	1-6
A	WO 2004073713 A (SHIONOGI & CO LTD) 02.09.2004 (resumen). [en línea]recuperado el 07.11.2008]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW200462; n° acceso 2004-642406[62].	1-6

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

03.Diciembre.2008 (03.12.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

09 de Diciembre de 2008 (09/12/2008)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

N. Vera Gutiérrez

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

N° de teléfono +34 91 349 55 44

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 2008)

ial N°
000107

men parte de los sectores

es posible, términos de

Relevante para las reivindicaciones N°

1-6

1-6

ntes se indican en el

sterioridad a la fecha de
ridad que no pertenece al
que se cita por permitir la
e constituye la base de la

a invención reivindicada no
que una actividad inventiva
te considerado.

a invención reivindicada no
ctividad inventiva cuando el
documentos de la misma
vidente para un experto en

i familia de patentes.
úsqueda internacional
(09/12/2008)

itez

TRANSLATION **PATENT COOPERATION TREATY**
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SI050804	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/MX2008/000107	International filing date (day/month/year) 14.08.2008	Priority date (day/month/year) 14.08.2007
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4412		
Applicant MAGAÑA CASTRO, José Agustín Rogelio		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:

☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).

☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
Name and mailing address of the IPEA/ES	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/MX2008/000107

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

☐ publication of the international application (Rule 12.4(a))

☐ international preliminary examination (Rule 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ the international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

nos. _____ as originally filed/furnished

nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19

nos.* _____ received by this Authority on _____

nos.* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

sheets _____ as originally filed/furnished

sheets* _____ received by this Authority on _____

sheets* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (specify): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (specify): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (specify): _____

5. ☐ This report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

Box No. II

The question applicable

☐
☒

because

☒
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐

cation No.
 2008/000107

 ich is the language of a

 have been furnished to the
 l" and are not annexed to

 originally filed/furnished

 originally filed/furnished
 (ement) under Article 19

 originally filed/furnished

 had not been made, since
 70.2(c)).

 ed by or notified to this

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
 PCT/MX2008/000107

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application
- ☒ claims, Nos. 6

because:

- ☒ the said international application, or said claims Nos. 6
 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See Supplemental Box

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
 by the description that no meaningful opinion could be formed (specify):

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/MX2008/000107

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 2, 4

YES

Claims 1, 3, 5, 6

NO

Inventive step (IS)

Claims

YES

Claims 1-6

NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-5

YES

Claims

NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Documents taken into consideration

Doc.	Publication or Identification No.	Pub. Date
D01	WO 0016775 A	30.03.2000
D02	WO 2004073713 A	02.09.2004

The application relates to a gel composition that contains pirfenidone, a viscosity agent, a solubility promoter, a non-ionic solubility promoter, a preserving agent, a neutralising agent and purified water. The composition can be used to restore tissue with fibrotic lesions and to prevent fibrotic lesions.

Document D01 relates to a topical pirfenidone formulation for the treatment and/or prevention of skin ailments, in particular those of a fibrotic nature. The formulation includes excipients such as plasticisers, antioxidants, gel-forming agents and pH-adjusting agents. Example 3 details the preparation of a gel that contains pirfenidone, polypropylene glycol, ethanol, sodium metabisulphite, Carbomer, sodium hydroxide and purified water. Page 5, lines 21-30, specifies the anti-microbial agents that may be used, including methylparaben and propylparaben.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/MX2008/000107

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box III

Claim 6 relates to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv), concerning methods for treatment of the human or animal body by therapy. Consequently, no expert opinion has been established in respect of the industrial applicability of the subject matter of said claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

ication No.
2008/000107

Iodopropinil-butylcarbamate	0.5
Triethanoalamine	0.5
Purified water up to	100

the
ent of
claim

These compositions are shown in an example mode, but they are not limited in any level of the reach of the description of the present invention.

CLAIMS

1. A composition of a Pirfenidone-containing gel is characterized because it includes from 2 to 12% of Pirfenidone, from 0.4 to 1.2% of a viscous agent, from 10 to 30% of a solubilizer, from 5 to 15% of a non ionic solubilizer, from 0.2 to 1% of a conserving agent, from 0.4 to 1.2% of a neutralizer agent and the rest of purified water.
2. The composition of Claim 1, characterized because it includes Pirfenidone at 8%; 0.5% of the viscous agent, 20% of the solubilizer, 11.5% of the non ionic solubilizer, 0.5% of the conserving agent, 0.5% of the neutralizer agent and the rest of purified water.
3. The composition of Claim 1, characterized because the viscous agent is selected from a Carbomer 940 (MR); Ultrex 10(MR), cellulose derivatives; gums; polioxameres; the solubilizer is selected from methyl pirrolidone; ethylic alcohol and propylenglycol; the conserving agent is selected from a group that consists of diazolidinilurea, iodopropinilbutylcarbamate; methylparabene, propilparabene and mixes of these compounds; the neutralizer agent is selected from a group of primary, secondary and tertiary aliphatic amines of the mono-, bi-, and triethanolamine type, and the hydroxide alkaline metals, including sodium hydroxide.

4. The composition of Claim 1, characterized because the viscous agent is Carbomer 940 (MR); the solubilizer is N-methylpyrrolidone; the conserving agent is diazolidinilurea and iodopropylbutylcarbamate; the neutralizer agent is trietanolamine.

5. Process of fabrication of a composition of a Pirfenidone-containing gel, characterized because it includes the following stages:

- a) Mix 50% of the total water to be used with a viscous agent, allowing the complete humectation of the viscous agent;
- b) Mix separately and with constant agitation the Pirfenidone with a solubilizer agent;
- c) Dissolve separately a non ionic solubilizer agent in 25% of the water to be used at 40°C and once is dissolved, add 15% of the total water.
- d) Add the solution from part c) to the mix from part b), agitate until the mix is homogenate.
- e) Dilute a neutralizer agent in 10% of the total water to use, agitate until the mix is homogenate; and
- f) Add with constant agitation and homogenate in each addition to the mix from part a) the solution from part d); a conserving agent and the solution from part e).

6. A composition of a Pirfenidone-containing gel according to any of the Claims 1 through 4, for the restoration of the tissues with fibrotic lesions and for the prevention of fibrotic lesions.

Primer Estudio Clínico del Hospital Angeles de Torreón

Se estudiaron 50 pacientes de consulta médica privada controlados como externos en el Hospital Angeles de Torreón. A todos ellos se les dio una introducción del protocolo y a los pacientes que se reclutaron firmaron una carta de consentimiento informado.

Los pacientes menores de edad no fueron excluidos del protocolo, sin embargo, la autorización del consentimiento informado fue llevada a cabo por alguno de los padres de ellos.

Los criterios de inclusión fueron simples:

- 1) Todo paciente de cualquier edad con cicatriz hipertrófica y/o queloide.
- 2) La cicatriz seria de cualquier etiología
- 3) De cualquier tamaño
- 4) Que hubiera sido producida en un tiempo no menor de 1 mes,
- 5) Pacientes que no tuvieran historia de alergias dermatológicas
- 6) Pacientes que no hubieran recibido en las últimas 6 semanas algún tratamiento para disminuir o desaparecer las cicatrices y finalmente que no tuvieran una enfermedad sistémica o local que contraindicara el uso del fármaco.

A los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión se les aplicaría el Kitoscell (Pirfenidona) 3 veces por día (cada 8 hrs) en forma tópica, previa limpieza con agua del área de la cicatriz y se les puntualizaría a los pacientes que no se aplicarían ninguna sustancia medicamentosa o cosmética sobre el área afectada para evitar factores externos que produjeran confusión en los resultados.

Sólo en los casos en que se produjera un evento adverso serio se suspendería la aplicación del medicamento y en los casos en que hubiera un evento adverso leve sólo se disminuiría el número de aplicaciones durante el día desde 3 a 2 o 1.

La aplicación de dos dosis se efectuaría una la mañana y otra en la noche y con una sola aplicación se llevaría a cabo en forma constante o en las mañanas o en las noches de acuerdo a la selección del paciente.

En los pacientes que se presentara algún evento adverso serio se tratará de acuerdo a los criterios terapéuticos que se requiera y se suspendería el fármaco.

A todos los pacientes se les estudiaron las siguientes variables: género, edad, etiología de la cicatriz, tiempo en meses de la existencia de la cicatriz, medición de la longitud, anchura y altura de la cicatriz en centímetros y milímetros respectivamente, valoración de Vancouver en puntos, eventos adversos locales y sistémicos (eritema, prurito, ardor locales y proceso alérgico sistémico severo).

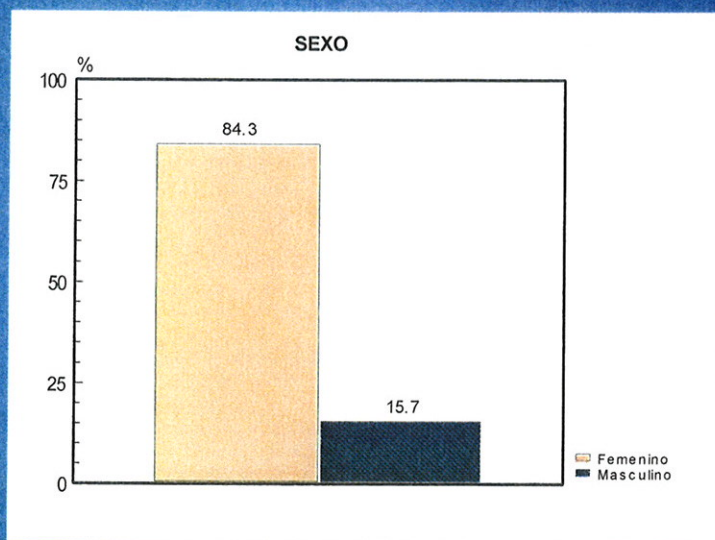
Además se tomaron dos fotos por sesión. A todos los pacientes se les encuestó en cada visita que si observaban una mejoría en la disminución del tamaño de la cicatriz en relación a la visita previa lo que se denominó OPINION en la estadística final que fue un parámetro subjetivo del paciente para compararlo con la objetividad de las mediciones de las cicatrices. Los parámetros anteriores se evaluaron a nivel basal (a la inclusión del estudio e inicio del tratamiento) y a los 1, 2, 3, 4, 5 y 6 meses que fue la duración total del estudio.

Resultados del Estudio Clínico del Hospital Angeles de Torreón, Coah.

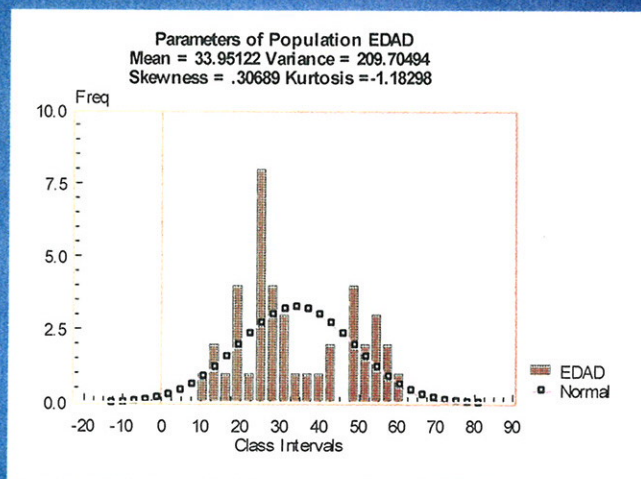
En las siguientes 45 gráficas y 12 fotografías se explican los Resultados obtenidos en los cincuenta pacientes tratados por seis meses. Se destacan en éstas gráficas las mediciones [gráficas de la 19 a la 45] del ancho, la altura y largo de las cicatrices y su evolución.

Al final de esta tercera parte del reporte se da la discusión de los Resultados de esta experiencia clínica desarrollada en el Hospital Angeles de Torreón, donde como conclusión se señala la demostración de la seguridad y eficacia de Kitoscell.

Se reclutaron 50 pacientes en total. Correspondieron a 42 (84%) al sexo femenino y 8 (15%) al sexo masculino. Los límites de edad fueron de 10 a 60 años con un promedio de 34 ± 14.6 años con una mediana de 28 años. Gráfica 1 y 2)

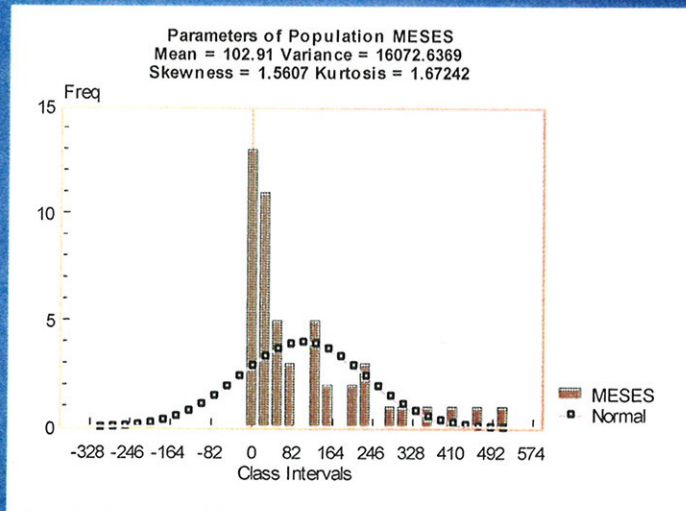


Gráfica No. 1: Pacientes Incluidos en el estudio de acuerdo al género.



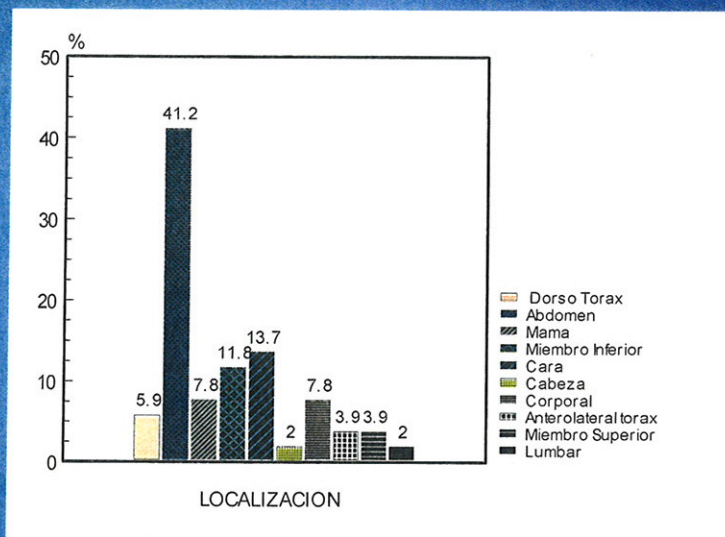
Gráfica No. 2: Distribución normal de la edad por clases

Los meses de evolución de la aparición de la cicatriz tuvo límites de 2 a 500 meses con un promedio de 102.91 ± 18.11 meses y una mediana de 41.5 meses. (Gráfica No. 3)



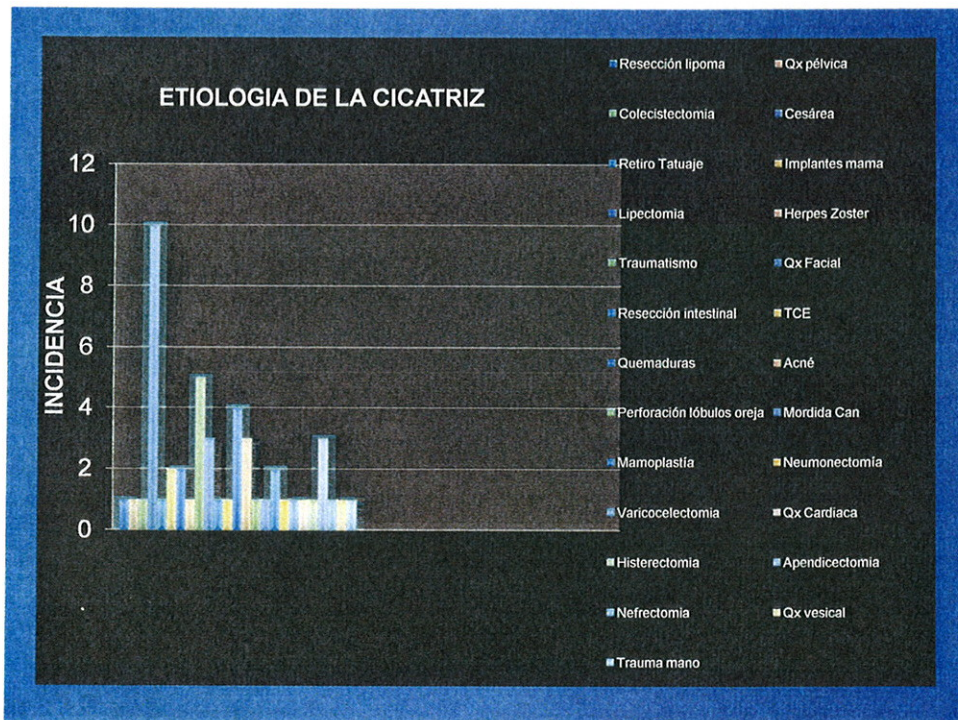
Gráfica No. 3: Tiempo de evolución de la cicatriz previo al tratamiento

La localización de las diversas cicatrices fueron muy variadas y se observan en la Gráfica No. 4 siendo la más frecuente de ellas en el abdomen en el 41.2% de los casos seguido de la cara con 13.7%.



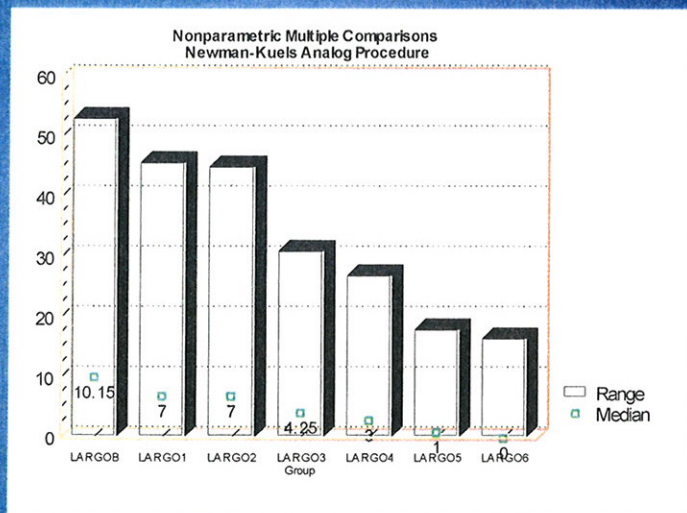
Gráfica No. 4: Localización de la cicatriz

En la denominación corporal se incluyeron exclusivamente a los pacientes con quemaduras en las que prácticamente todos los pacientes presentaban lesiones en cara, tórax y miembros superior e inferior. La etiología de las diferentes cicatrices se observa en la Gráfica No. 5 en donde se señalan las diversas causas de los pacientes que fueron reclutados.

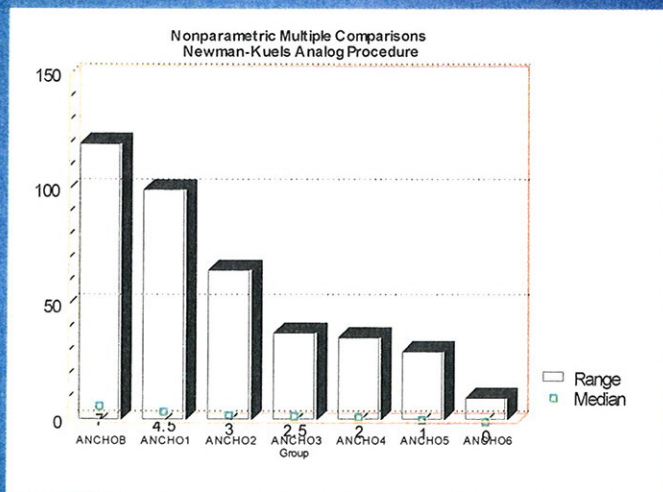


Gráfica No. 5: Etiología de la cicatrización. Se reclutaron al azar y se observan mas casos de cesárea y traumatismos.

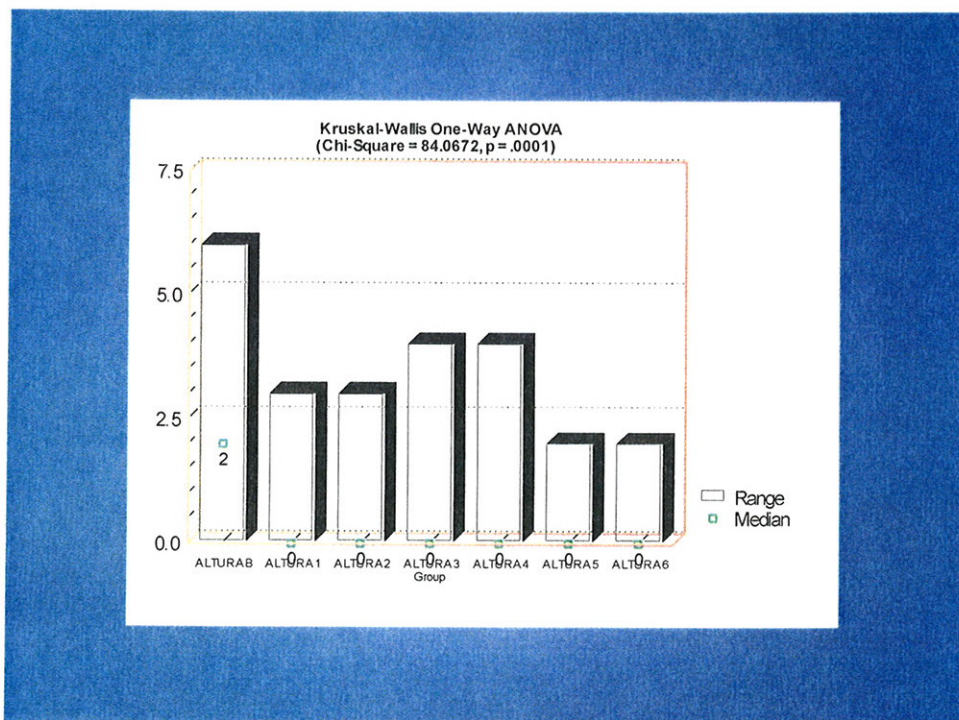
En la Gráfica No. 6, 7 y 8 se observa el análisis estadístico de la mediana y los rangos de la longitud (largo), ancho y altura de la cicatriz en donde se señala en forma clara que en los valores comparados del nivel basal contra los valores mensuales existe una diferencia estadísticamente significativa hacia la disminución del tamaño de las mismas.



Gráfica No. 6: Comparación de la evolución mensual de el rango y mediana del Largo de las cicatrices

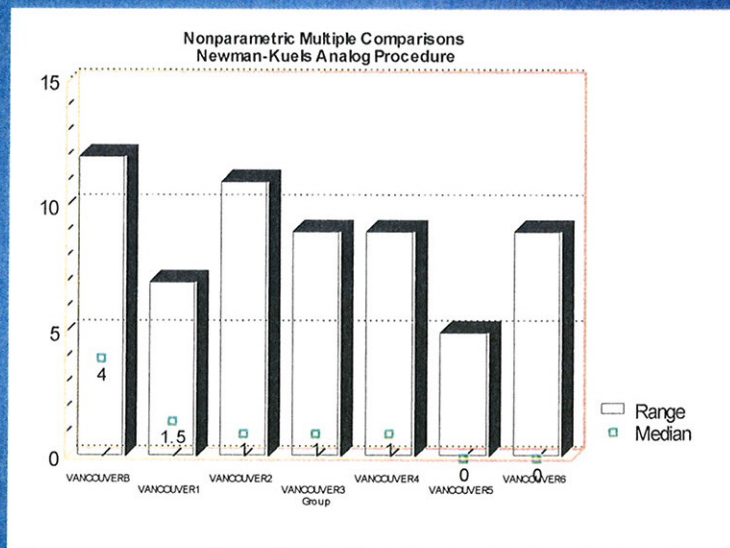


Gráfica No. 7: Comparación de la evolución mensual de el rango y mediana del Ancho de las cicatrices



Gráfica No. 8: Comparación de la evolución mensual de el rango y mediana de la Altura de las cicatrices

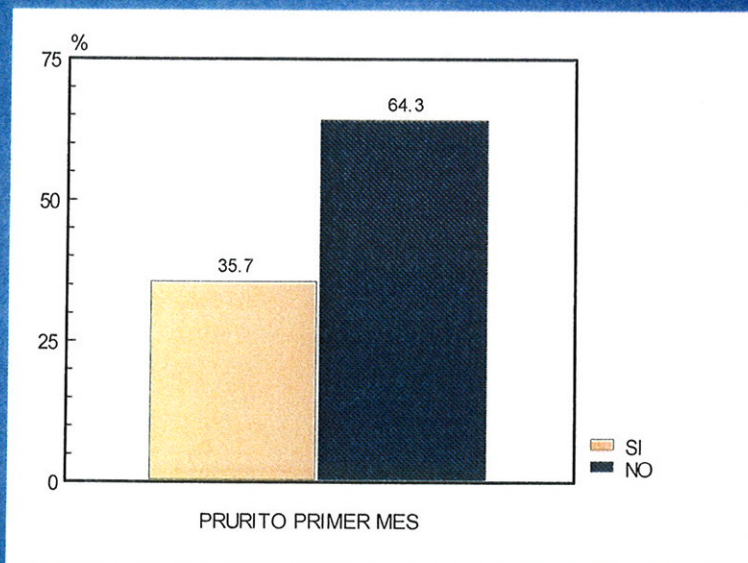
Los valores de la Escala de Vancouver se observan en la Gráfica No. 9 y se puede ver la mejoría del puntaje de los niveles basales hasta el término de los seis meses de seguimiento.



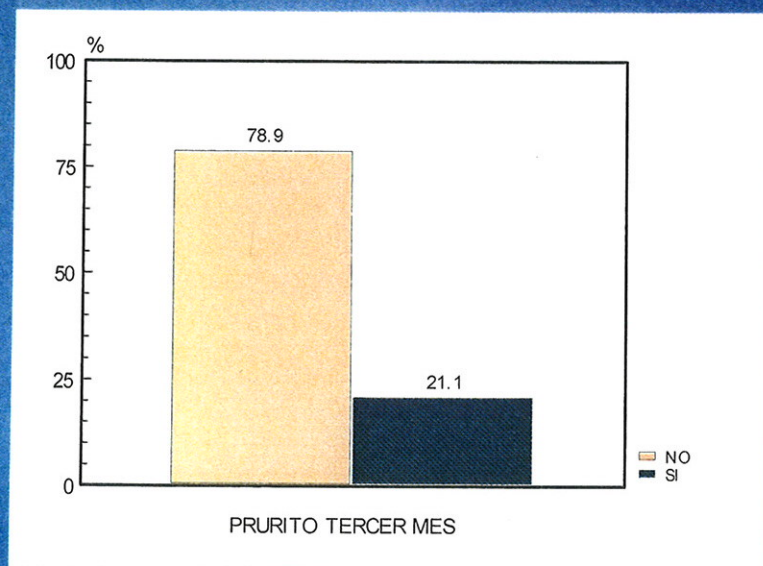
Gráfica No. 9: Comparación de la evolución mensual de el rango y mediana de la evaluación de las cicatrices con la Escala de Vancouver.

Los eventos adversos no serios fueron; el prurito, el ardor y el eritema en el área cicatrizal postaplicación del Kitoscell.

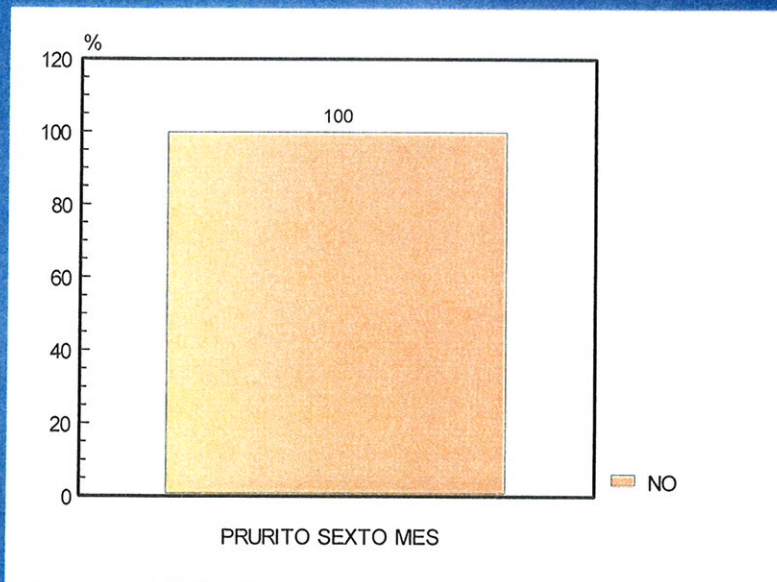
En las Gráficas No. 10, 11 y 12 se observa la frecuencia del prurito al primero, tercero y sexto meses y se puede ver que disminuyó considerablemente después del primer mes.



Gráfica No. 10: Presencia de prurito al primer mes de tratamiento, 35.7% de los casos refirieron prurito leve al primer mes de aplicación del fármaco.

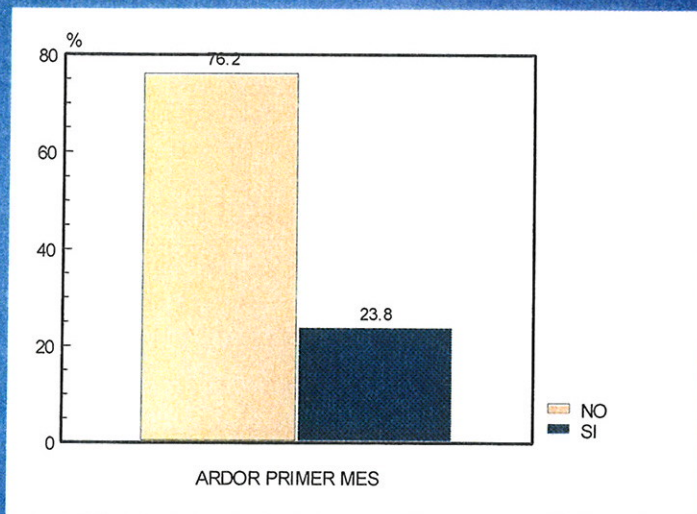


Gráfica No. 11: Presencia de prurito al tercer mes de tratamiento, mostrando una disminución al 21 %, siendo prurito leve solamente.

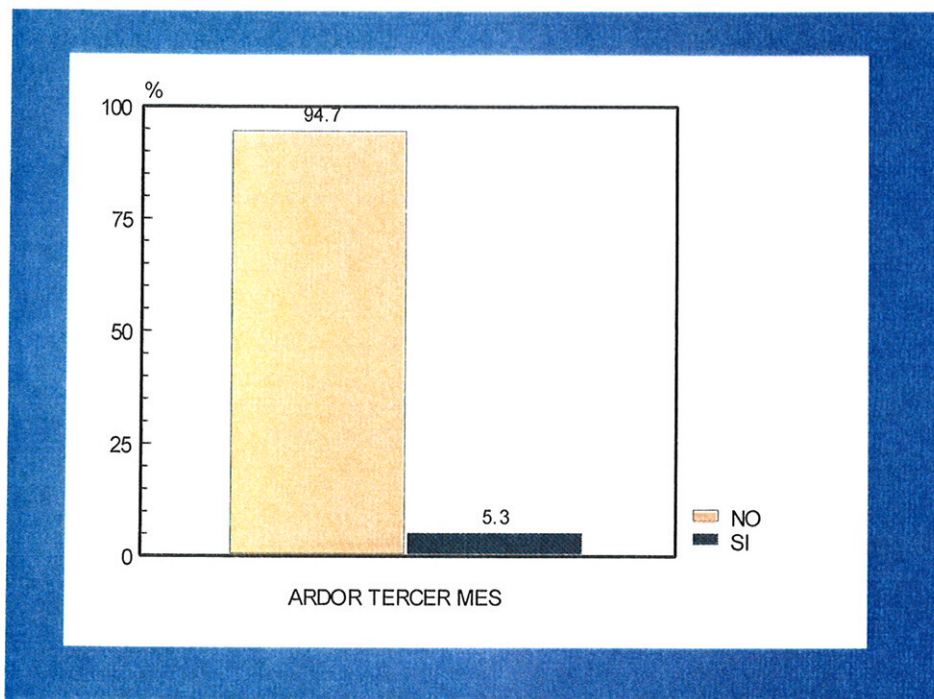


Gráfica No. 12: Presencia de prurito al sexto mes de tratamiento, mostrando que en el 100% de los casos desapareció el prurito inicial.

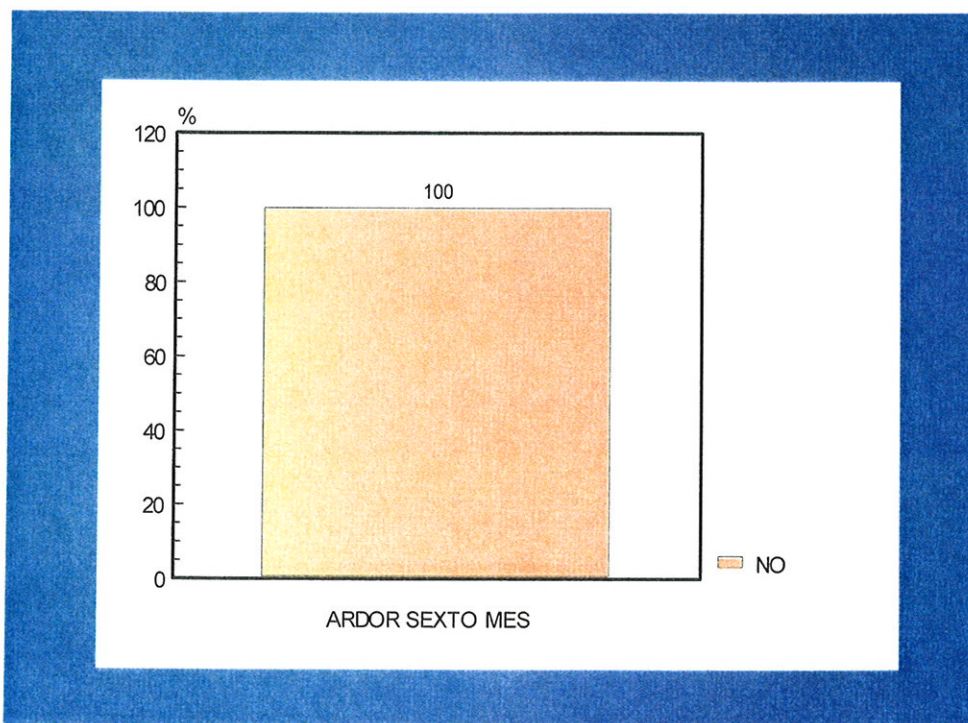
El ardor que refirieron los pacientes se demuestra en las Gráficas No. 13, 14 y 15 al primero, tercero y sexto meses. Se observa la disminución del síntoma en el transcurso del seguimiento.



Gráfica No. 13: Presencia de ardor al primer mes de tratamiento, 23% de los pacientes refirieron ardor leve a moderado.

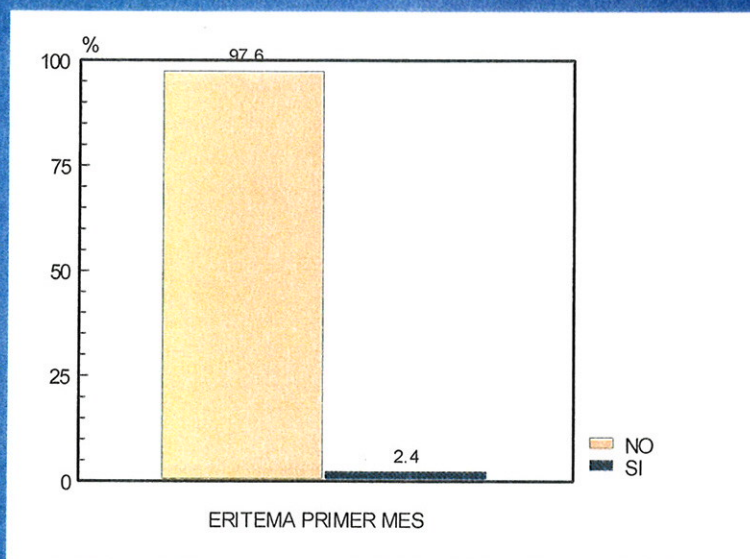


Gráfica No. 14: Presencia de ardor al tercer mes de tratamiento, el ardor disminuyó al 5%.

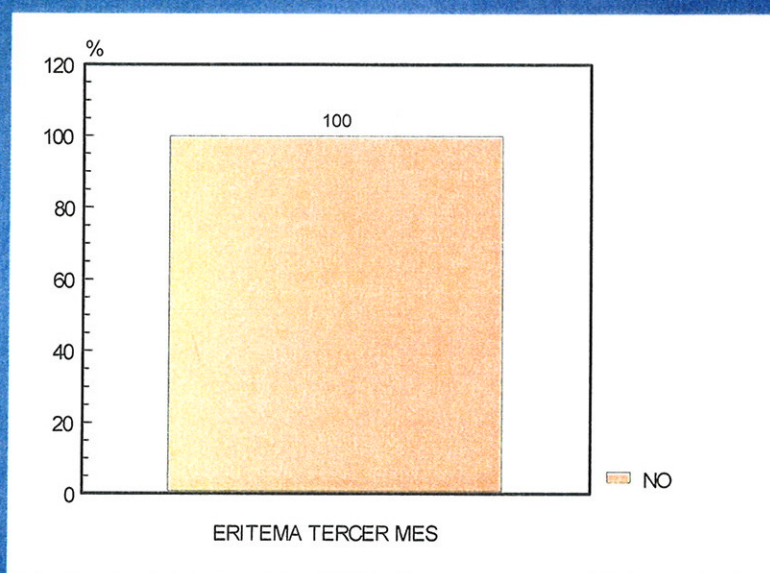


Gráfica No. 15: Presencia de ardor al sexto mes de tratamiento, en todos los pacientes desapareció el ardor en este periodo.

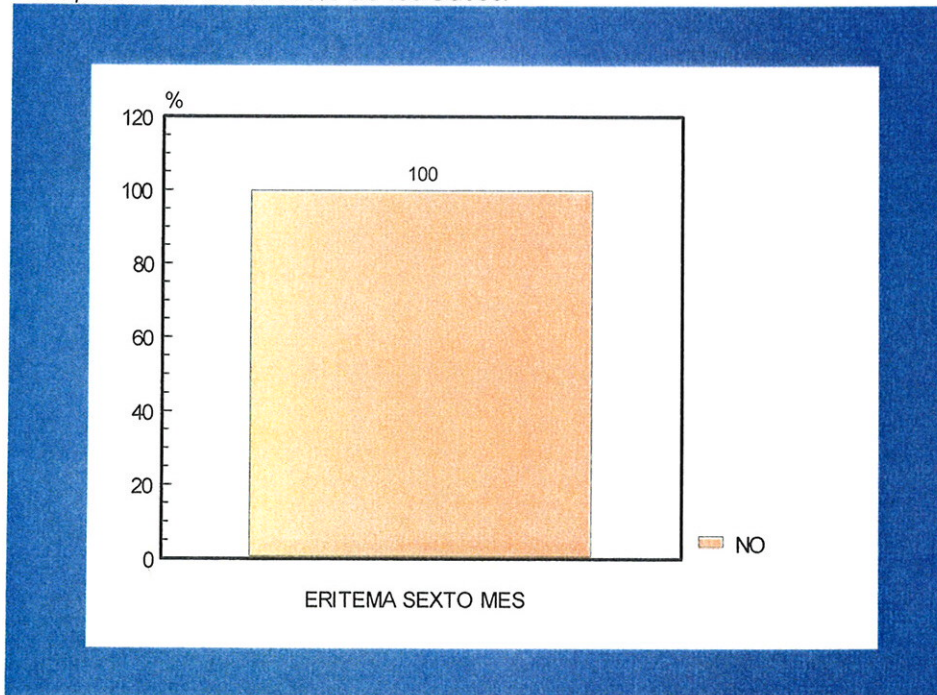
El eritema local se presentó como evento adverso leve el cual después del primer mes también desapareció totalmente como se muestra en las Gráficas No. 16, 17 y 18.



Gráfica No. 16: Presencia de eritema al primer mes de tratamiento, sólo el 2% de los pacientes refirieron eritema local.



Gráfica No. 17: Presencia de eritema al tercer mes de tratamiento, el eritema local había desaparecido en el 100% de los casos.



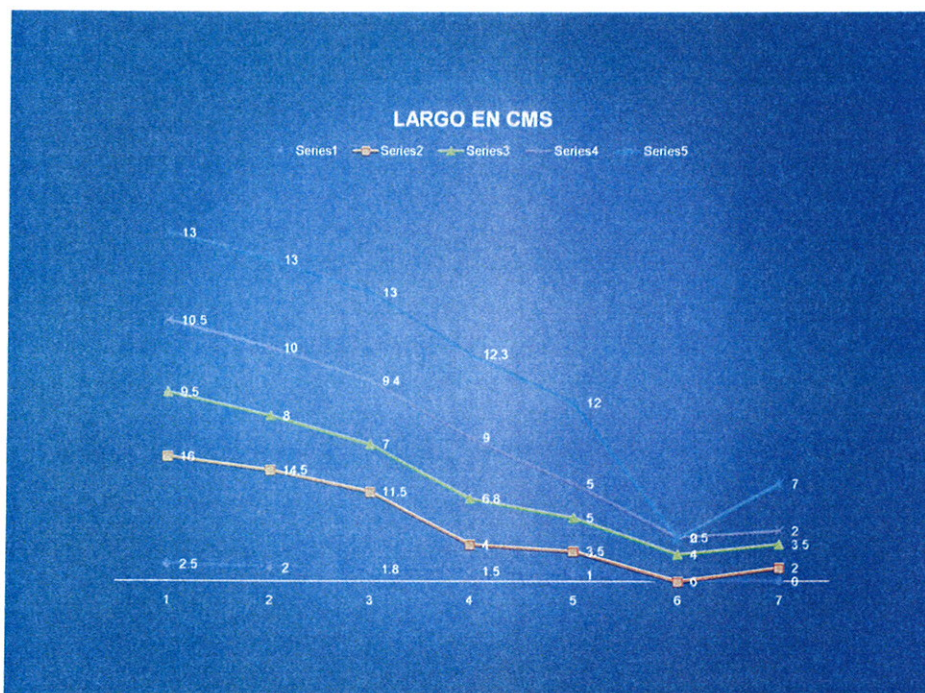
Gráfica No. 18: Presencia de eritema al sexto mes de tratamiento, no se presentó eritema local de nuevo desde la evaluación al tercer mes hasta el sexto mes de seguimiento, por lo que no hubo recurrencia del síntoma.

En las gráficas siguientes se presentan todos los casos [los cincuenta pacientes], desde el nivel basal, hasta el sexto mes de seguimiento, las mediciones de longitud, ancho, altura y puntaje de la Escala de Vancouver. Puede apreciarse la disminución, en los cincuenta casos de las tres variables, así como el puntaje de la Escala de Vancouver.

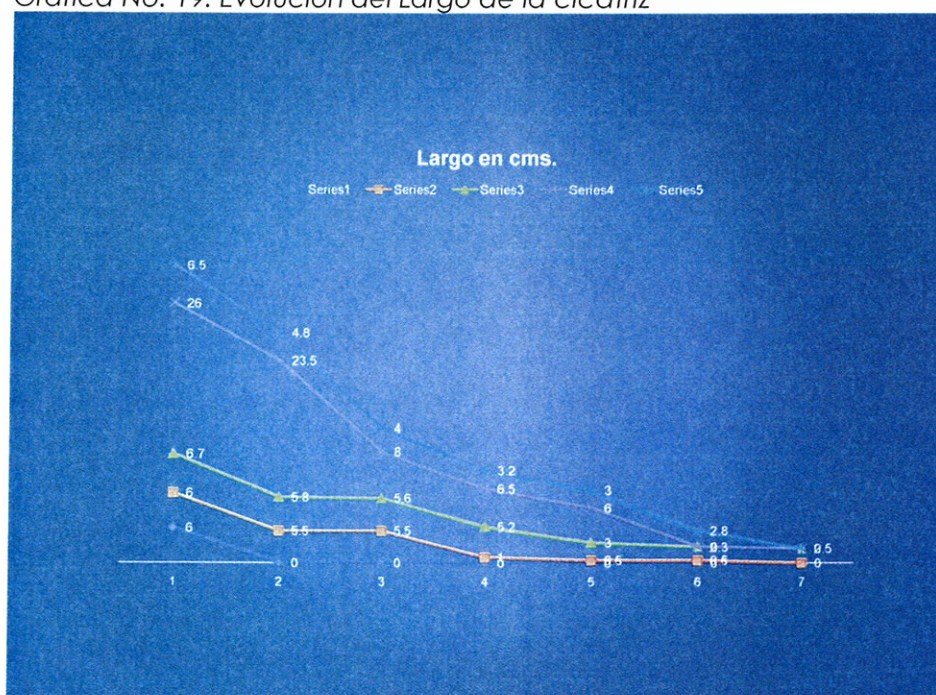
En las graficas 19 a la 28 se muestra la evolución de todos los pacientes para la variable Largo de la cicatriz, en los casos donde se puede evaluar este parámetro.

En las graficas 29 a la 34 se muestra la evolución de todos los pacientes para la variable Largo de la cicatriz, en los casos donde se puede evaluar este parámetro.

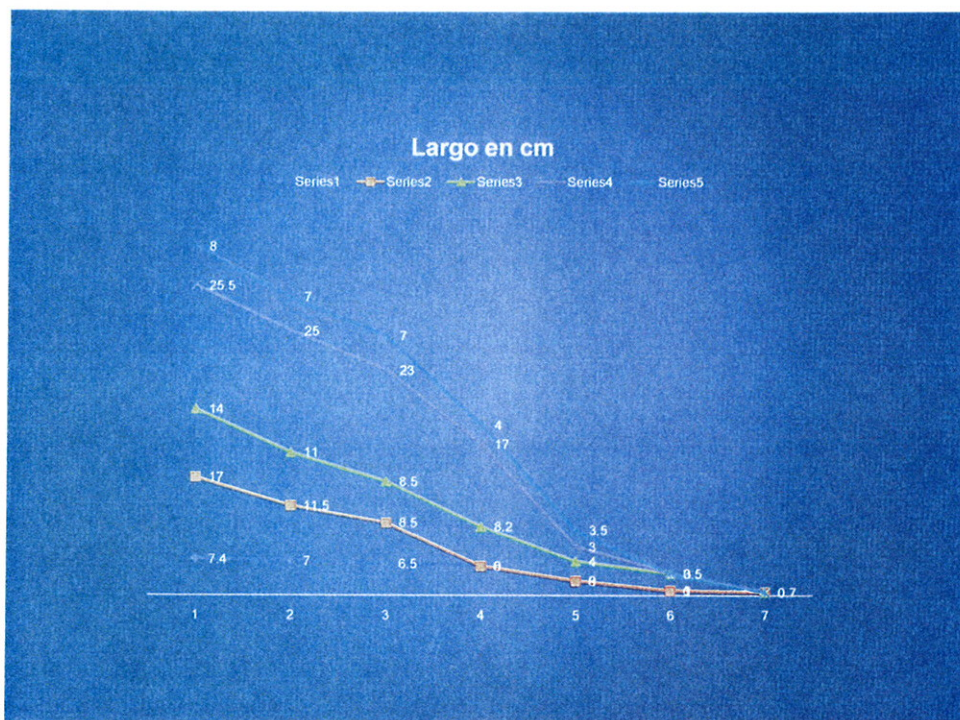
En las graficas 35 a la 38 se muestra la evolución de todos los pacientes en la variable Altura de la cicatriz, en los casos donde se puede evaluar este parámetro y en las graficas 39 a 42 se muestra la evolución de la escala de Vancouver para todos los pacientes incluidos en el estudio.



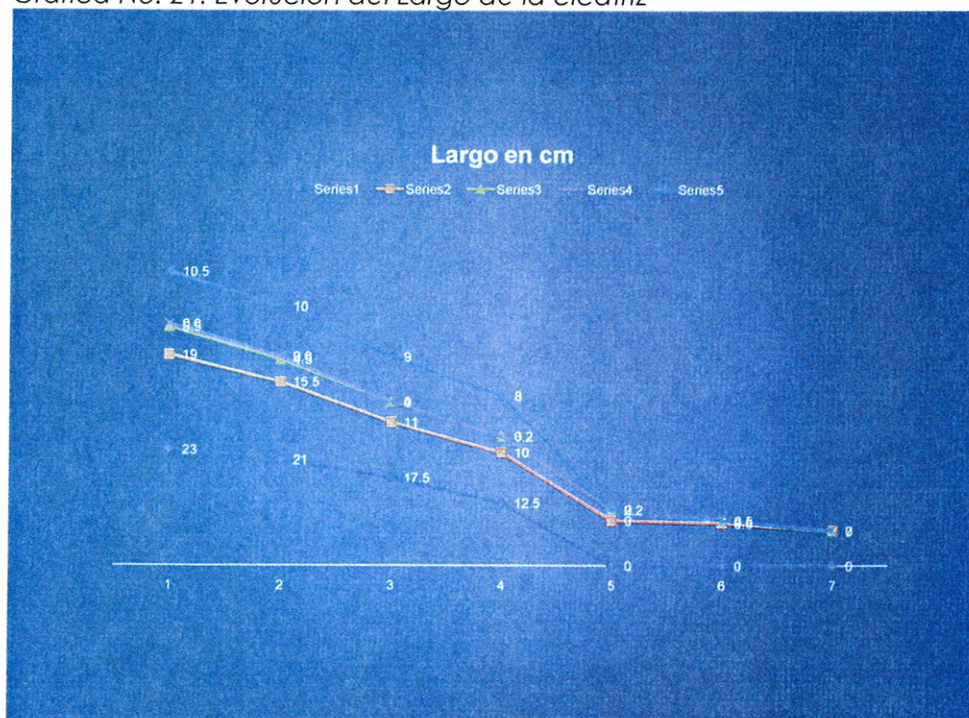
Gráfica No. 19: Evolución del Largo de la cicatriz



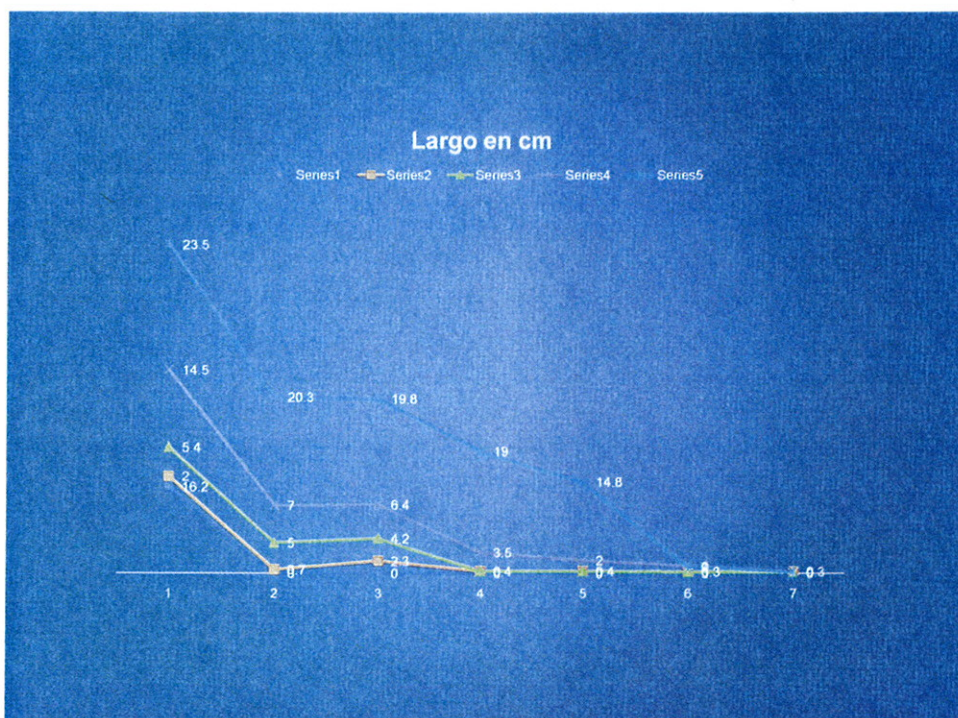
Gráfica No. 20: Evolución del Largo de la cicatriz



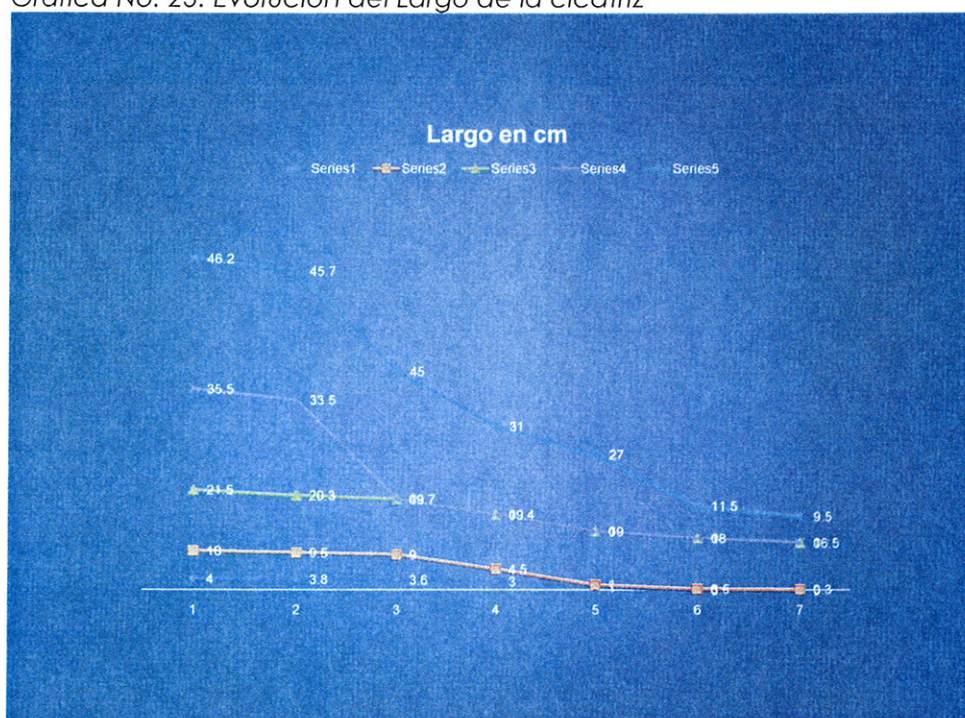
Gráfica No. 21: Evolución del Largo de la cicatriz



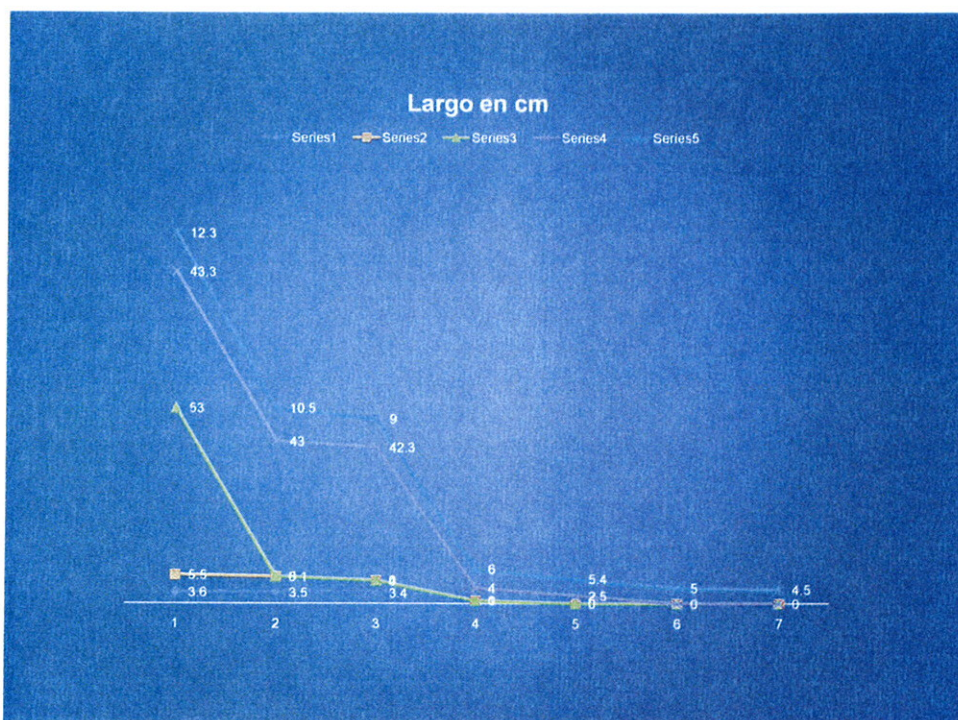
Gráfica No. 22: Evolución del Largo de la cicatriz



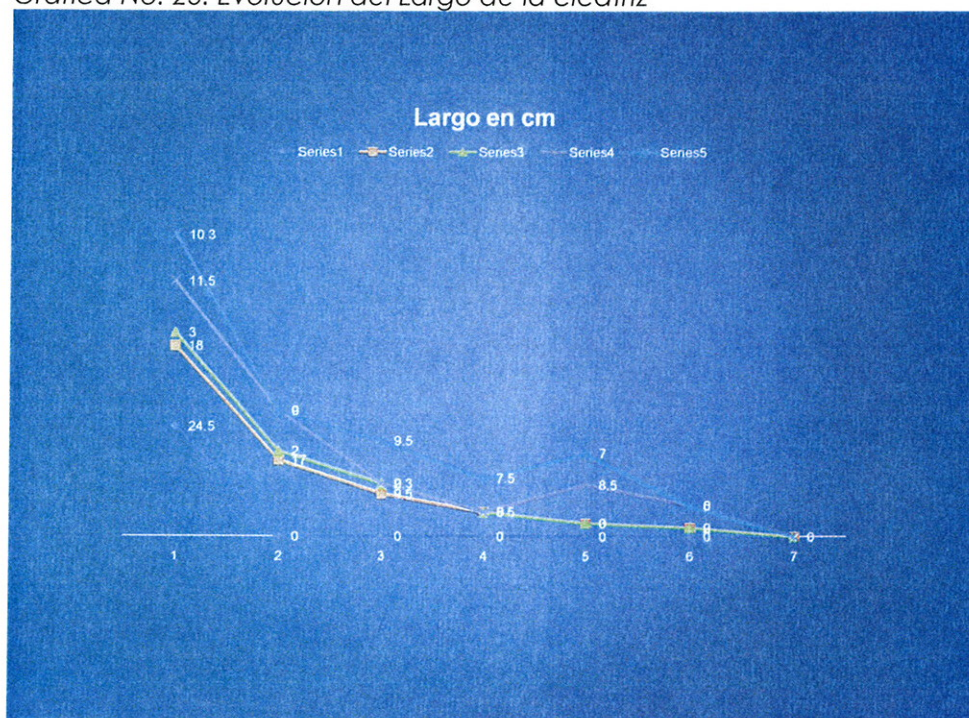
Gráfica No. 23: Evolución del Largo de la cicatriz



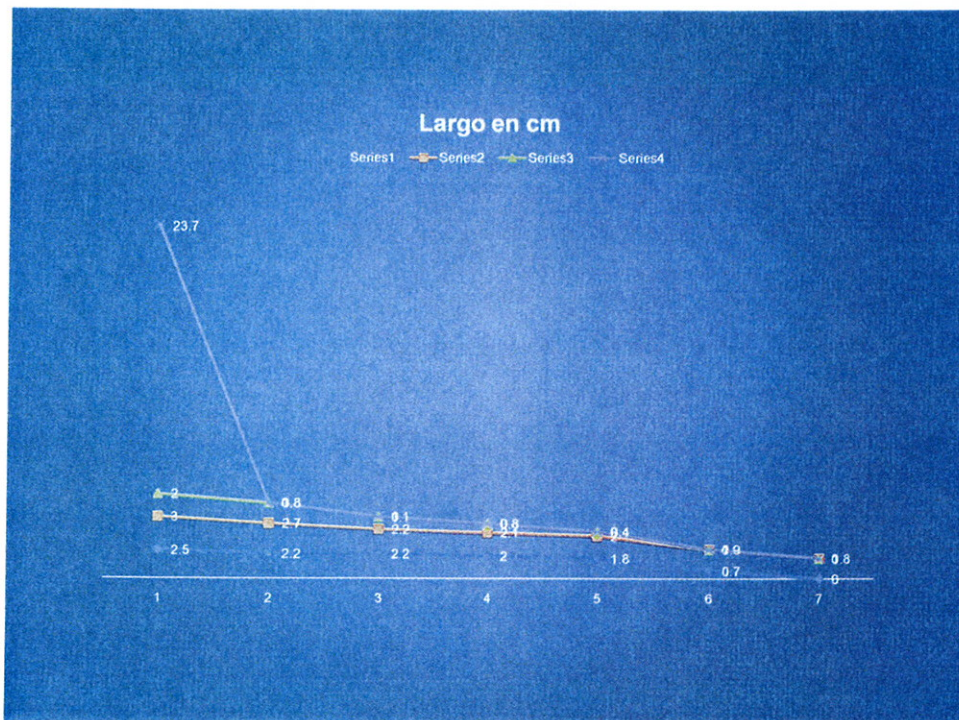
Gráfica No. 24: Evolución del Largo de la cicatriz



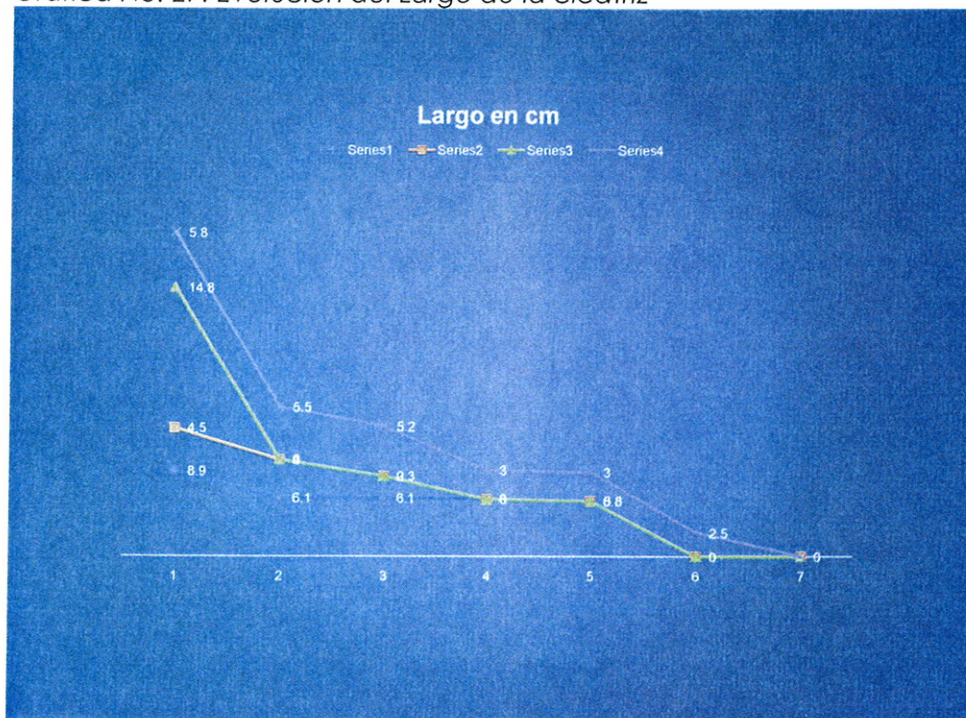
Gráfica No. 25: Evolución del Largo de la cicatriz



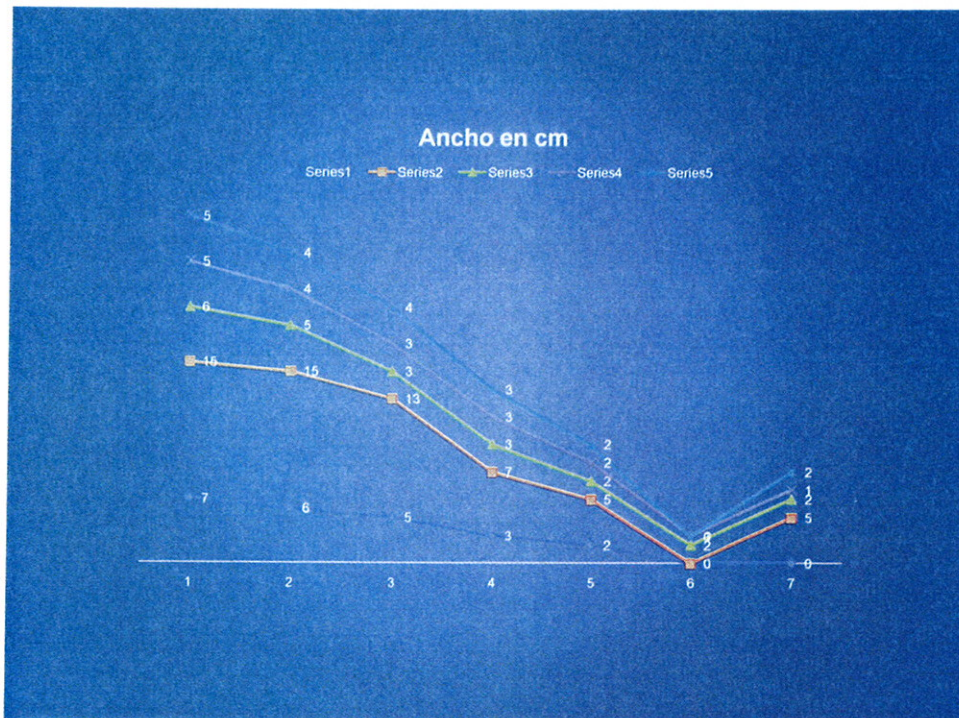
Gráfica No. 26: Evolución del Largo de la cicatriz



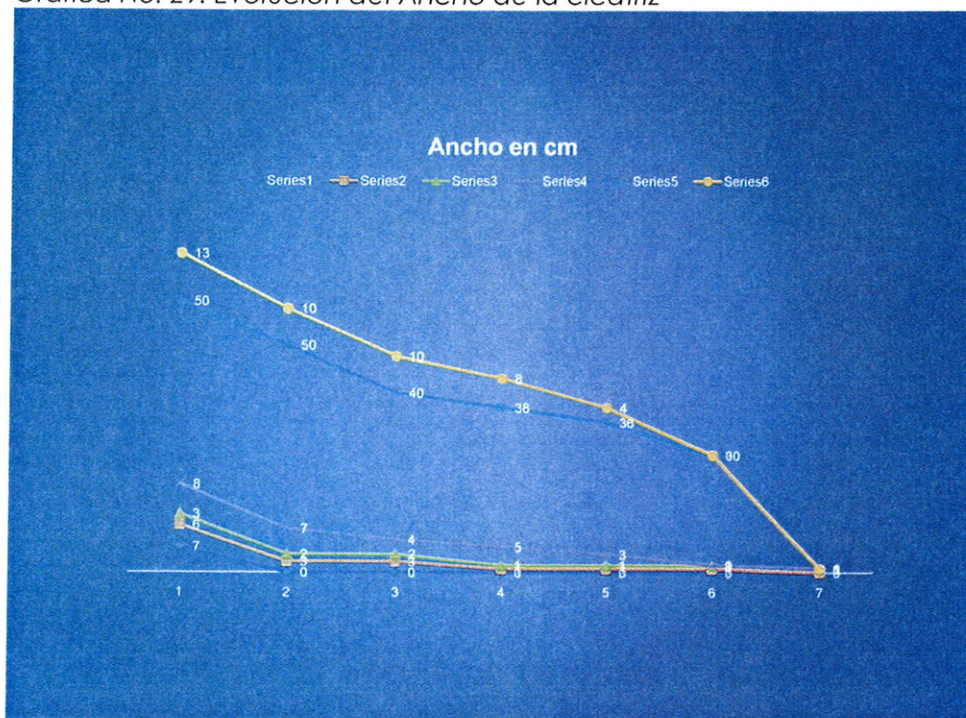
Gráfica No. 27: Evolución del Largo de la cicatriz



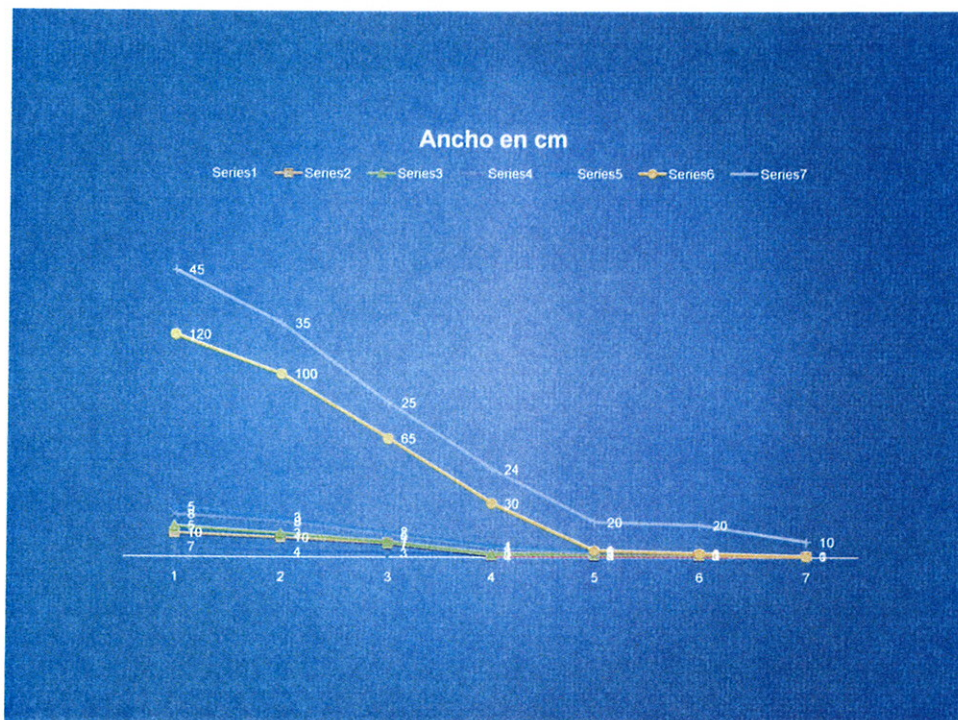
Gráfica No. 28: Evolución del Largo de la cicatriz



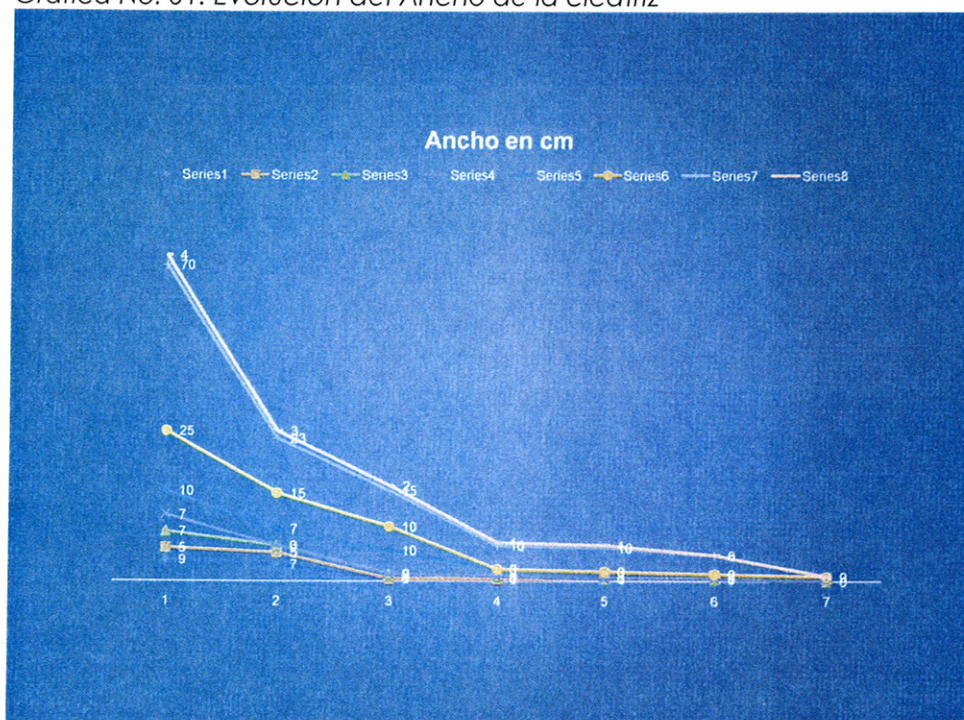
Gráfica No. 29: Evolución del Ancho de la cicatriz



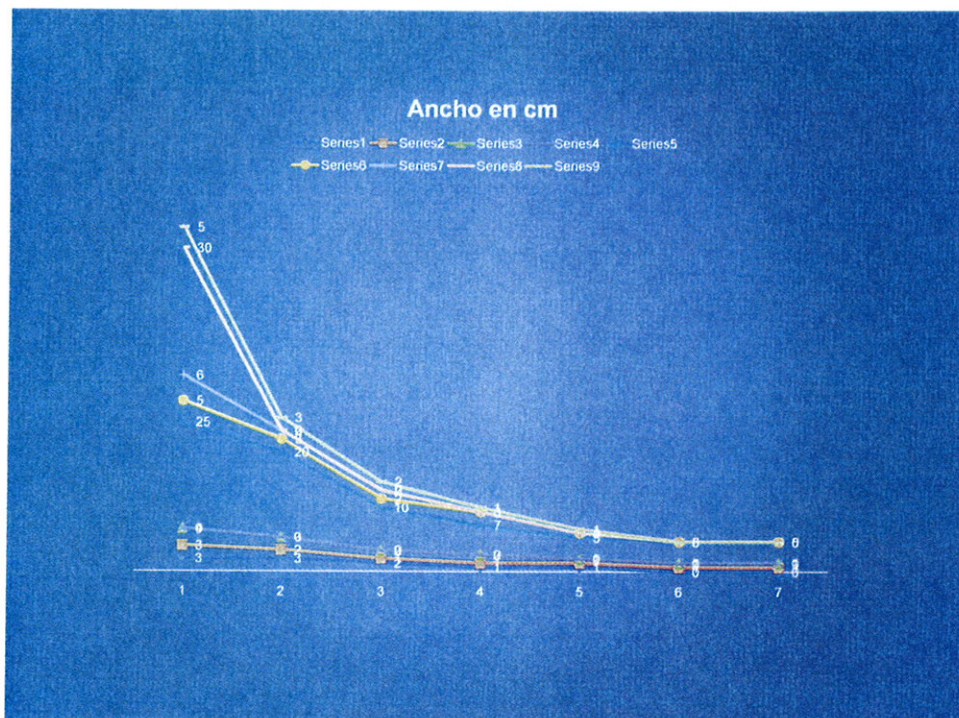
Gráfica No. 30: Evolución del Ancho de la cicatriz



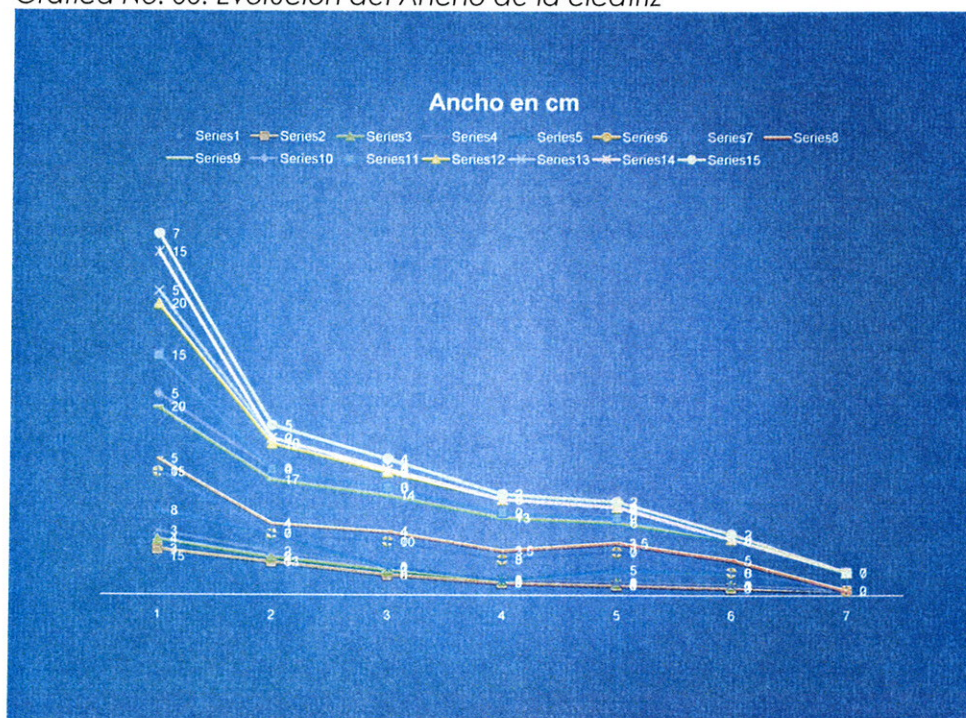
Gráfica No. 31: Evolución del Ancho de la cicatriz



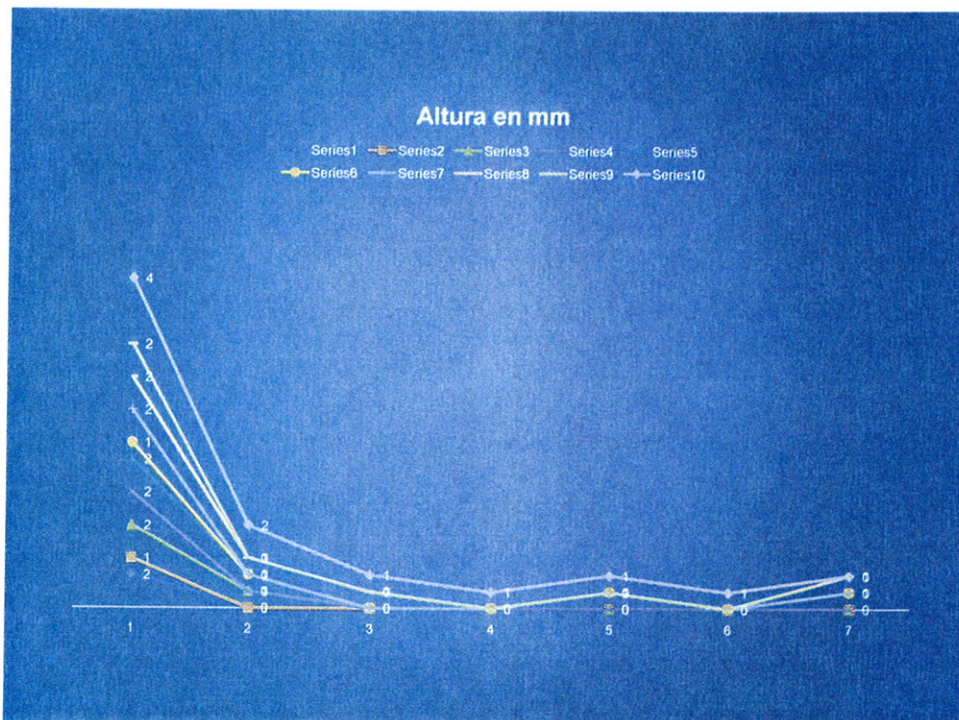
Gráfica No. 32: Evolución del Ancho de la cicatriz



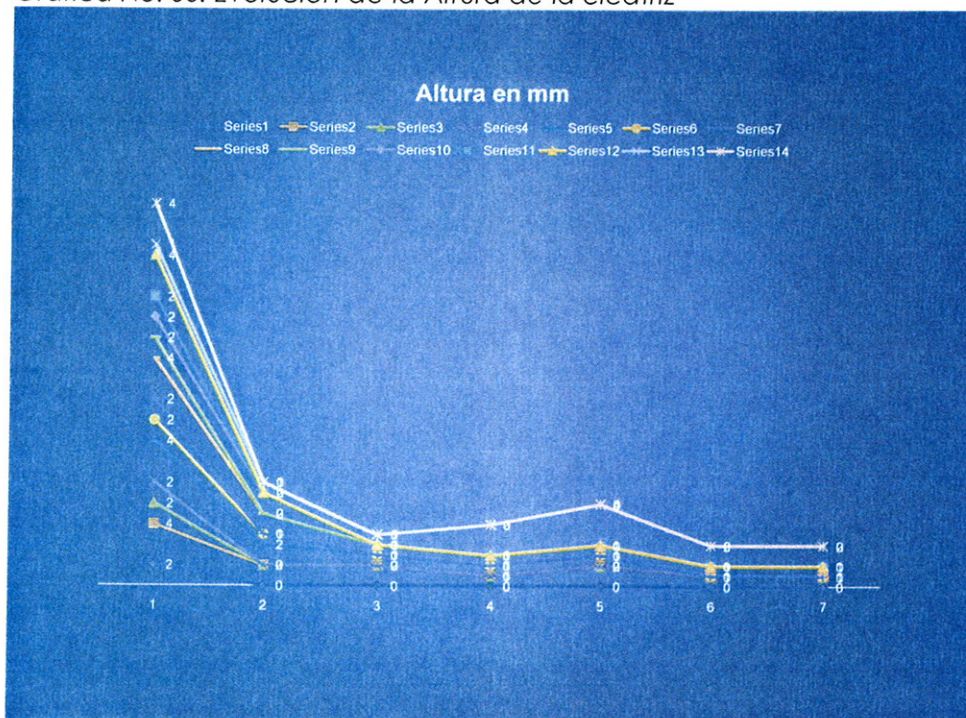
Gráfica No. 33: Evolución del Ancho de la cicatriz



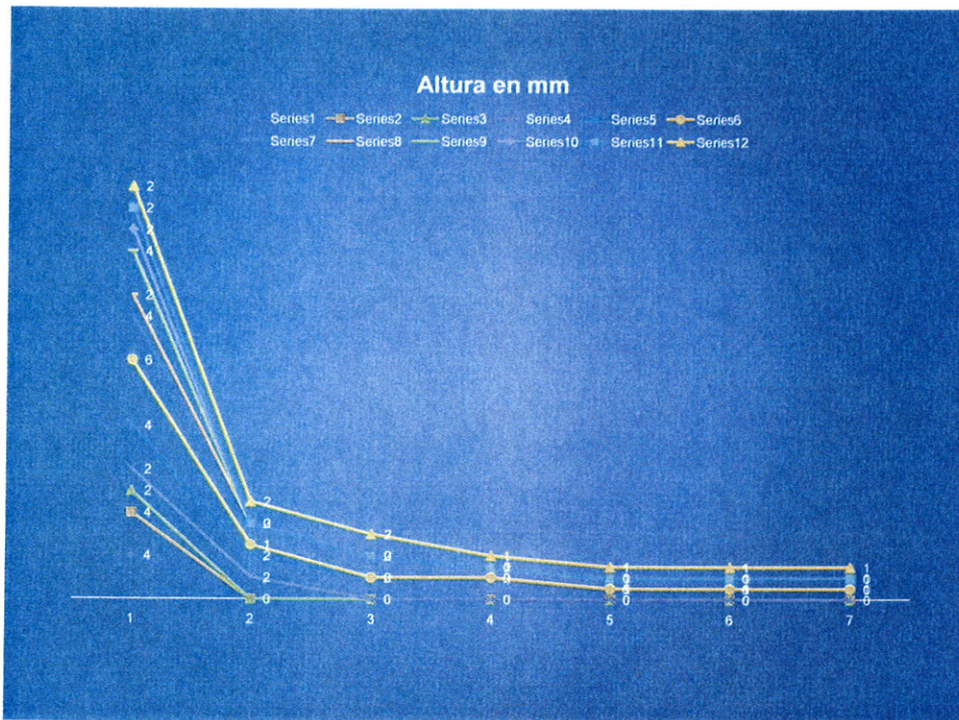
Gráfica No. 34: Evolución del Ancho de la cicatriz



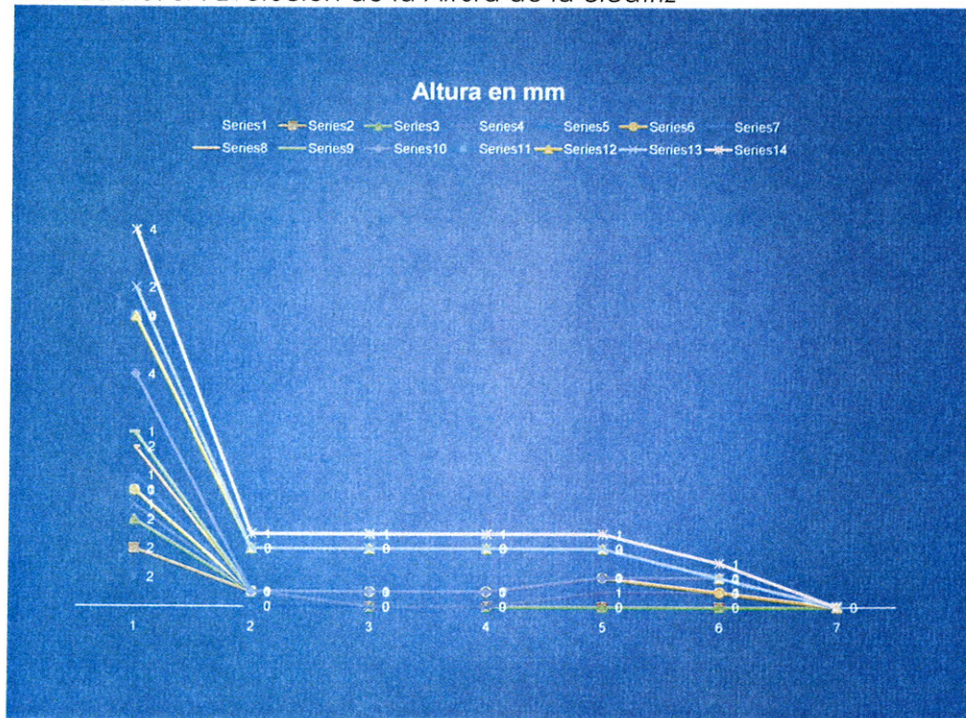
Gráfica No. 35: Evolución de la Altura de la cicatriz



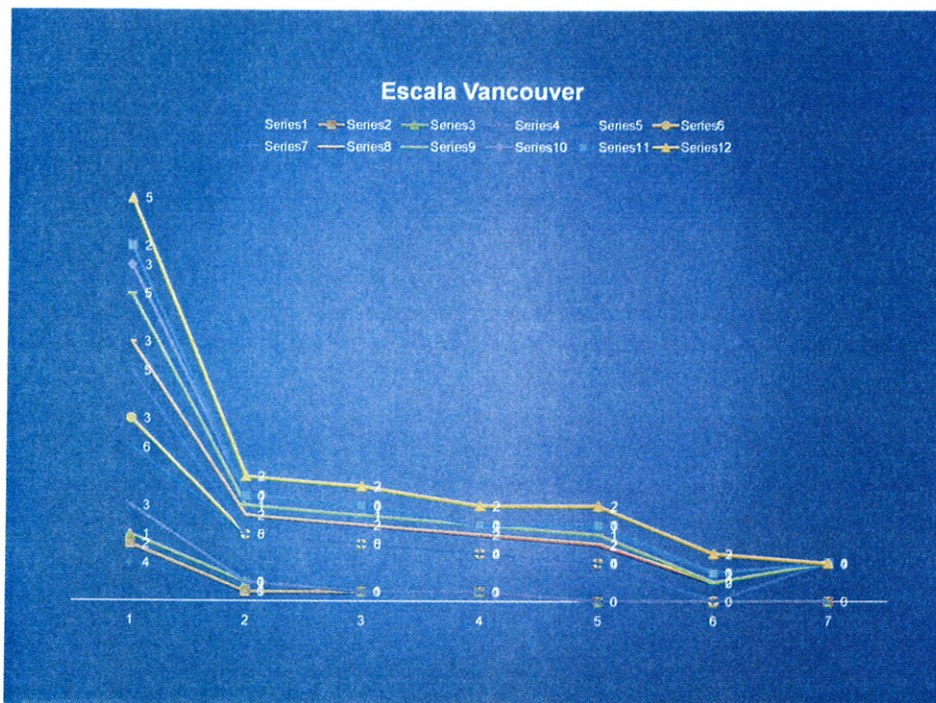
Gráfica No. 36: Evolución de la Altura de la cicatriz



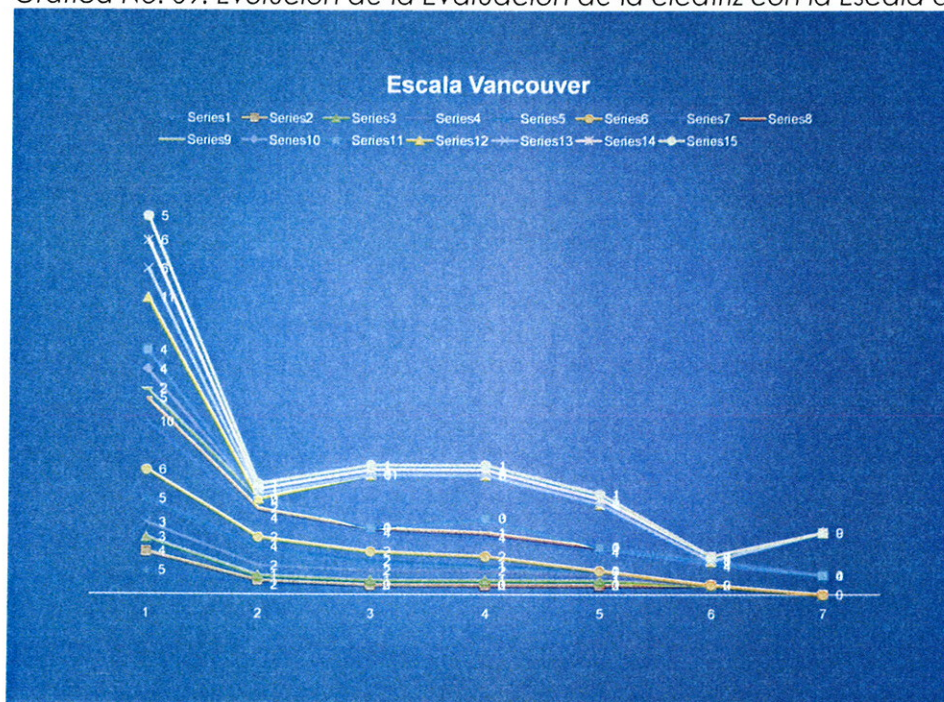
Gráfica No. 37: Evolución de la Altura de la cicatriz



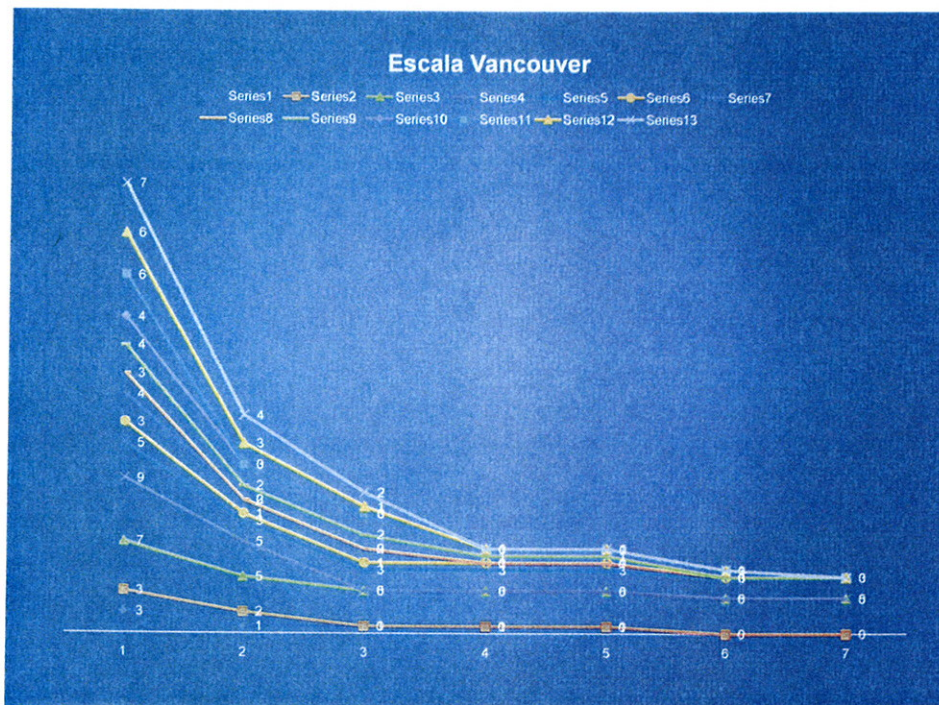
Gráfica No. 38: Evolución de la Altura de la cicatriz



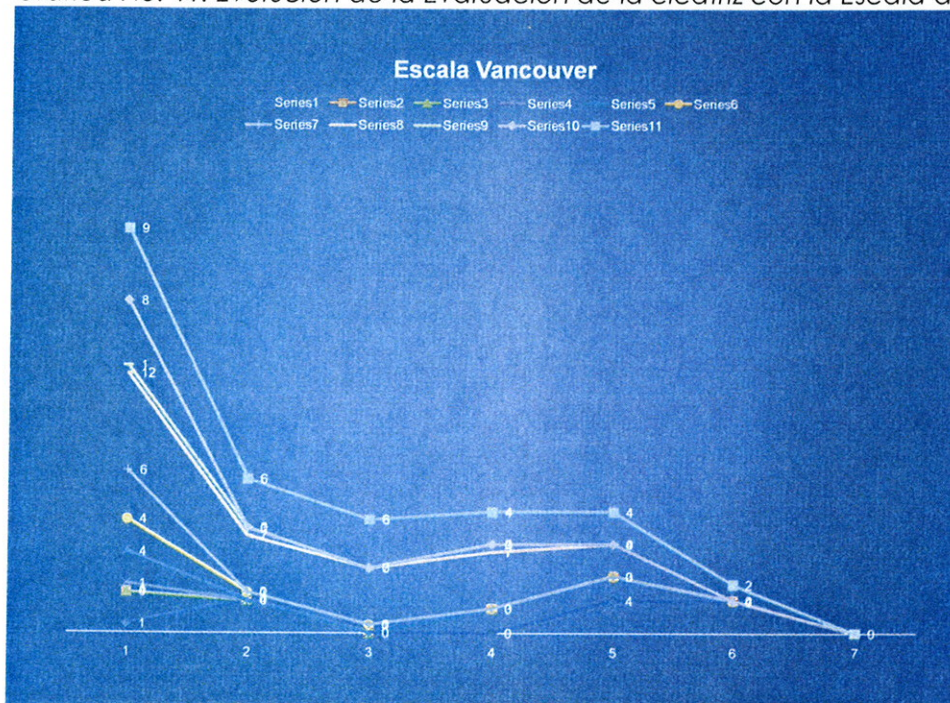
Gráfica No. 39: Evolución de la Evaluación de la cicatriz con la Escala de Vancouver



Gráfica No. 40: Evolución de la Evaluación de la cicatriz con la Escala de Vancouver



Gráfica No. 41: Evolución de la Evaluación de la cicatriz con la Escala de Vancouver



Gráfica No. 42: Evolución de la Evaluación de la cicatriz con la Escala de Vancouver

Se presentaron dos casos con evento adverso serio (4%) y en ambos se debió a la presentación de urticaria generalizada. En estos dos casos (4%) se suspendió en forma definitiva el Kitoscell. El proceso alérgico fue controlado sin problemas con antihistamínicos.

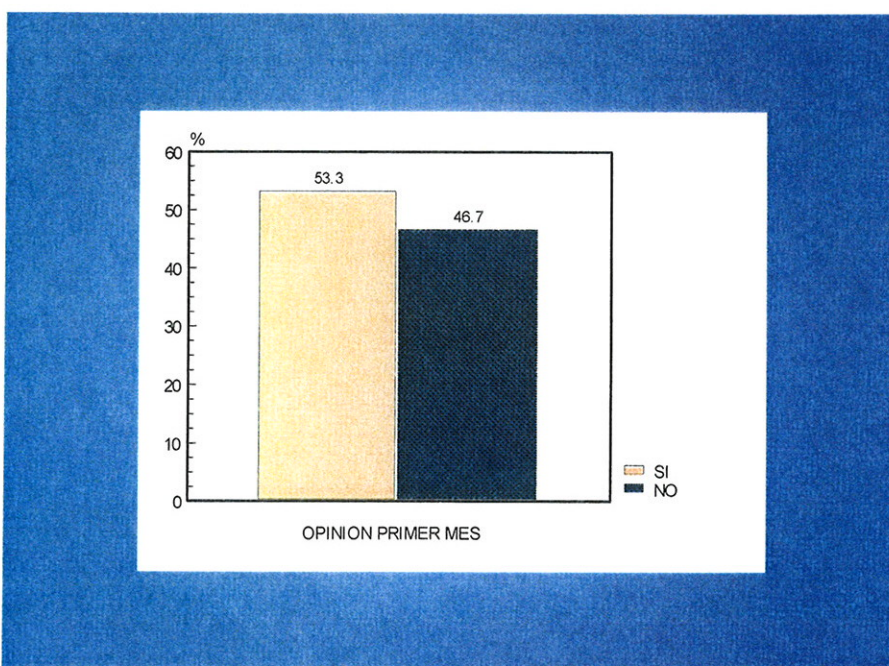
Se disminuyó la dosis en 6 casos (12%) al primer mes de iniciado el estudio por haber presentado prurito importante, el cual desapareció en todos ellos al disminuir en 3 casos (6%) a dos aplicaciones/día y en los 3 restantes (6%) a una dosis/día siendo posteriormente tolerados sin problemas.

En los casos en que se disminuyó a una dosis/día se incrementó a dos dosis/día al mes de haber disminuido el medicamento, continuando así hasta el término del estudio. En los casos en que se disminuyó a dos dosis/día se continuó de esta manera hasta el término del estudio.

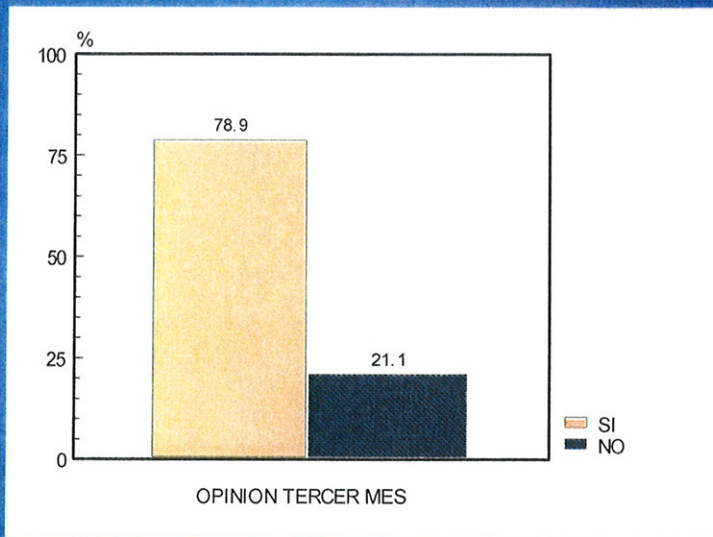
En todos ellos no se disminuyó la eficacia del Kitoscell, ya que en todos ellos se demostró que continuó el acortamiento de la cicatriz.

Se tuvo una pérdida de seguimiento en 5 casos (10%), en tres de ellos por cambio de ciudad y en los otros dos por causa desconocida.

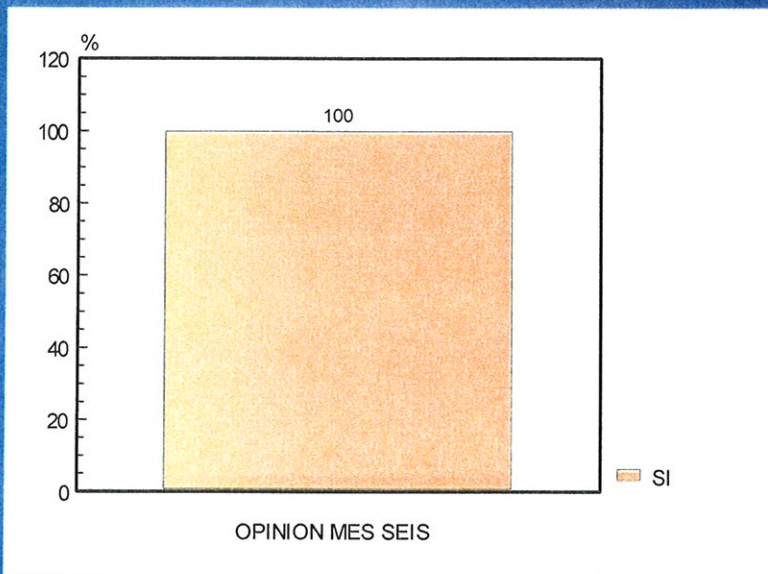
La opinión de los pacientes en cuanto a la apreciación personal, preguntando si observaban mejoría en la disminución del tamaño de la cicatriz, se muestra en las Gráficas 43, 44 y 45 en donde prácticamente el 100% de ellos contestaron afirmativamente la pregunta al sexto mes.



Gráfica No. 43: Encuesta de opinión del paciente sobre la evolución de la cicatriz, 53% de los pacientes opinaron había disminución de la cicatriz al primer mes de tratamiento con Kitoscell



Gráfica No. 44: Encuesta de opinión del paciente sobre la evolución de la cicatriz, el 80% refirieron mejoría en el tamaño del proceso cicatrizal al tercer mes de tratamiento.



Gráfica No. 45: Encuesta de opinión del paciente sobre la evolución de la cicatriz, al término del sexto mes la totalidad de los pacientes observaron disminución de la cicatriz.

En las siguientes fotografías se muestra el efecto importante que se obtuvo en algunos de los pacientes que fueron sometidos al estudio con Kitoscell.

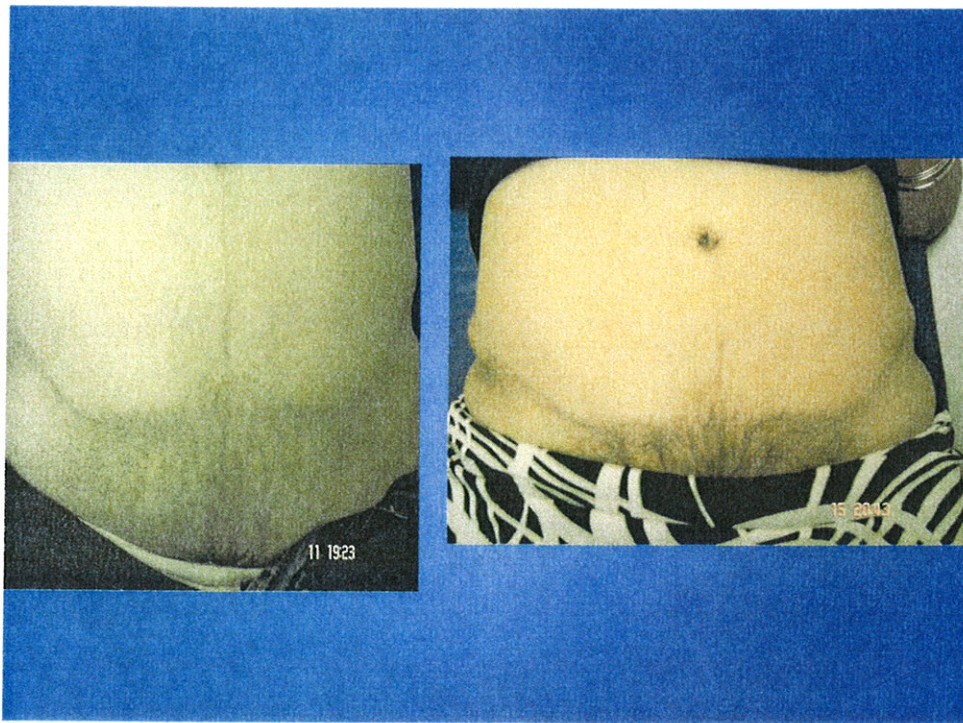


Foto No. 1: Lipectomia abdominal. Basal y 6° mes

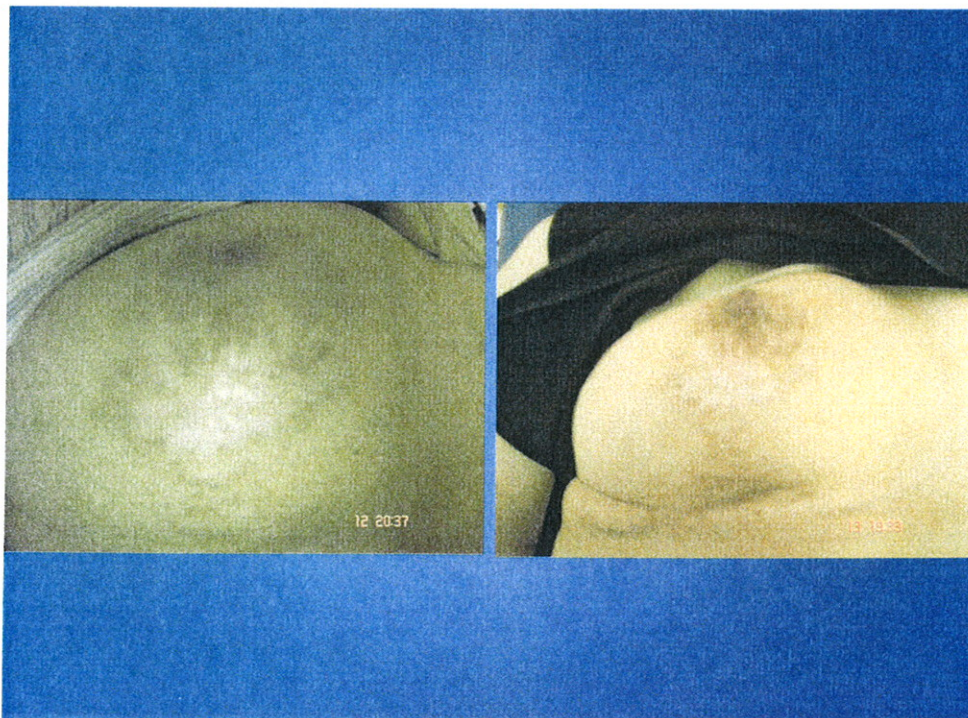


Foto No. 2: Mastoplastia: Primero y sexto mes

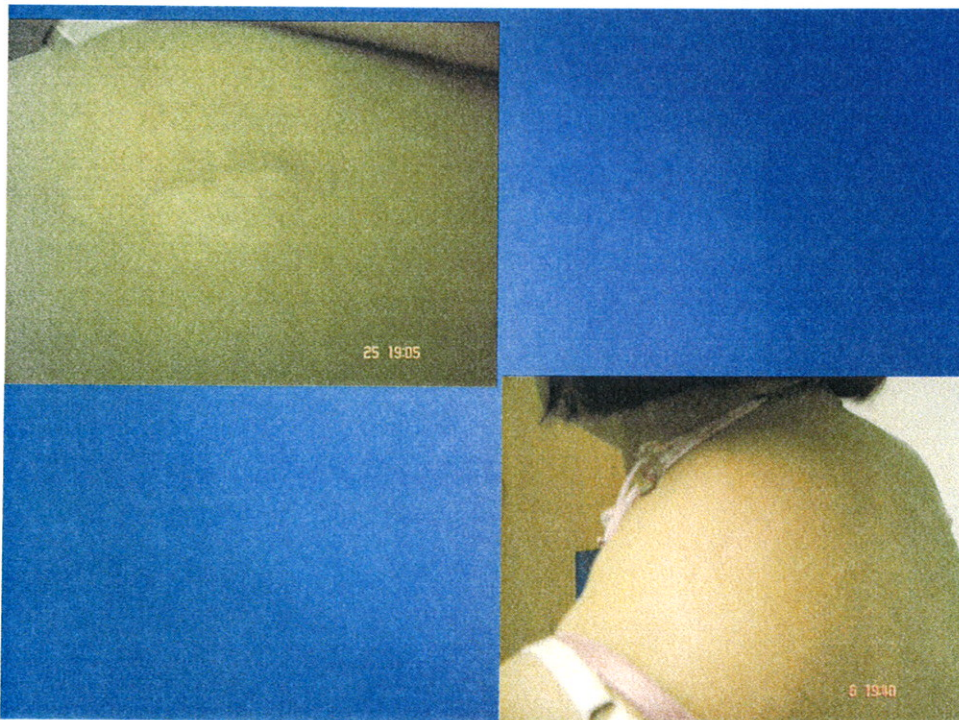


Foto No. 3: Resección de lipoma dorso de tórax. Basal y 6° mes

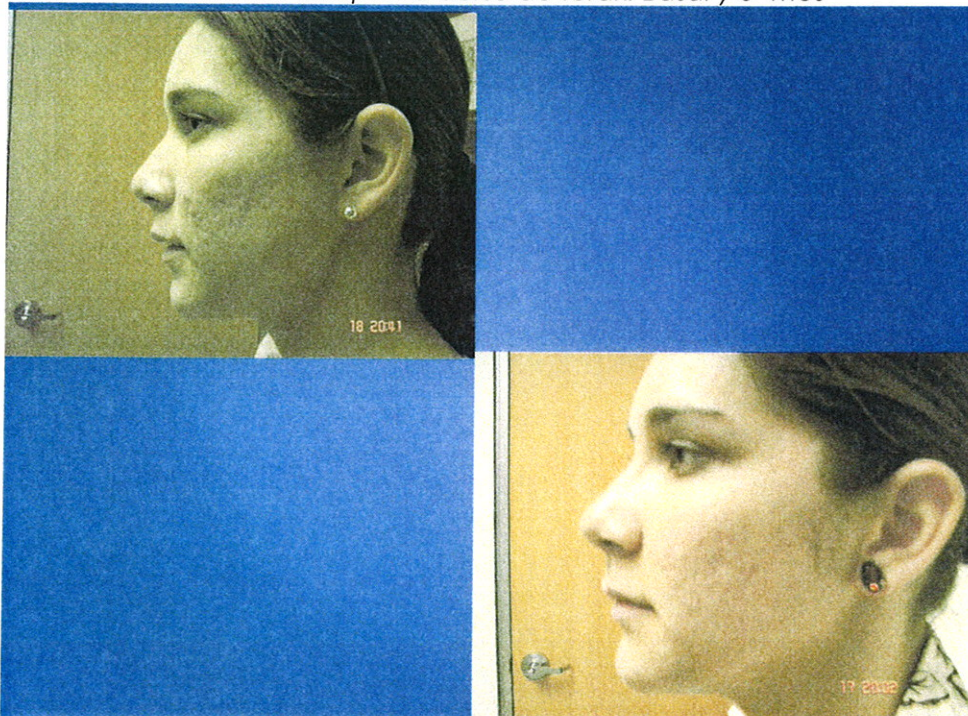


Foto No.4; Acné severo. Basal y 5° mes

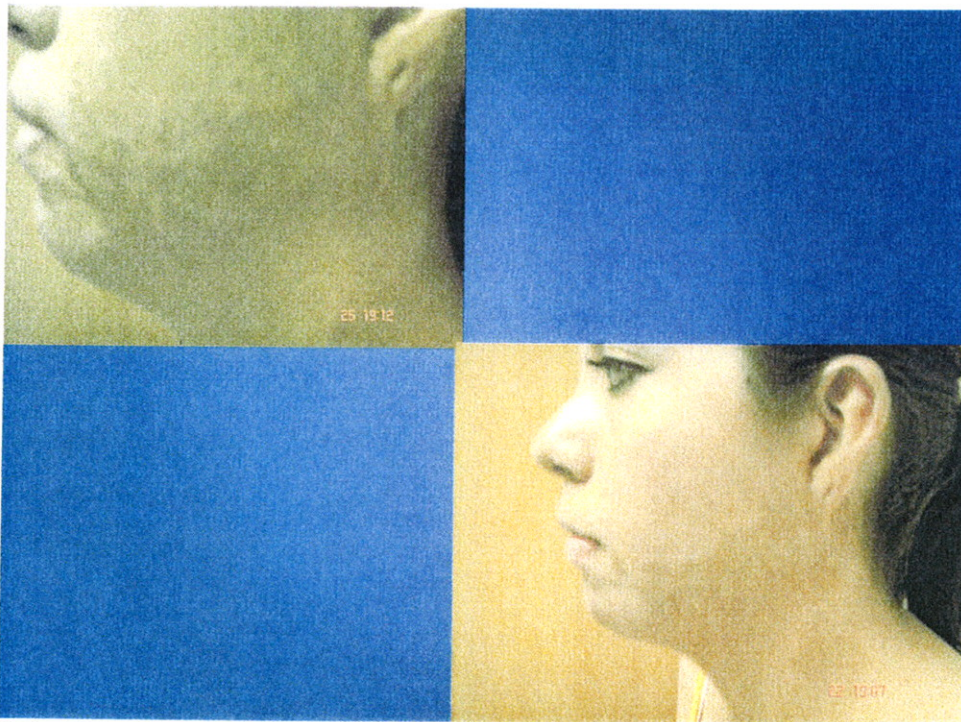


Foto No. 5: Quemaduras severas faciales. Basal y 6º mes

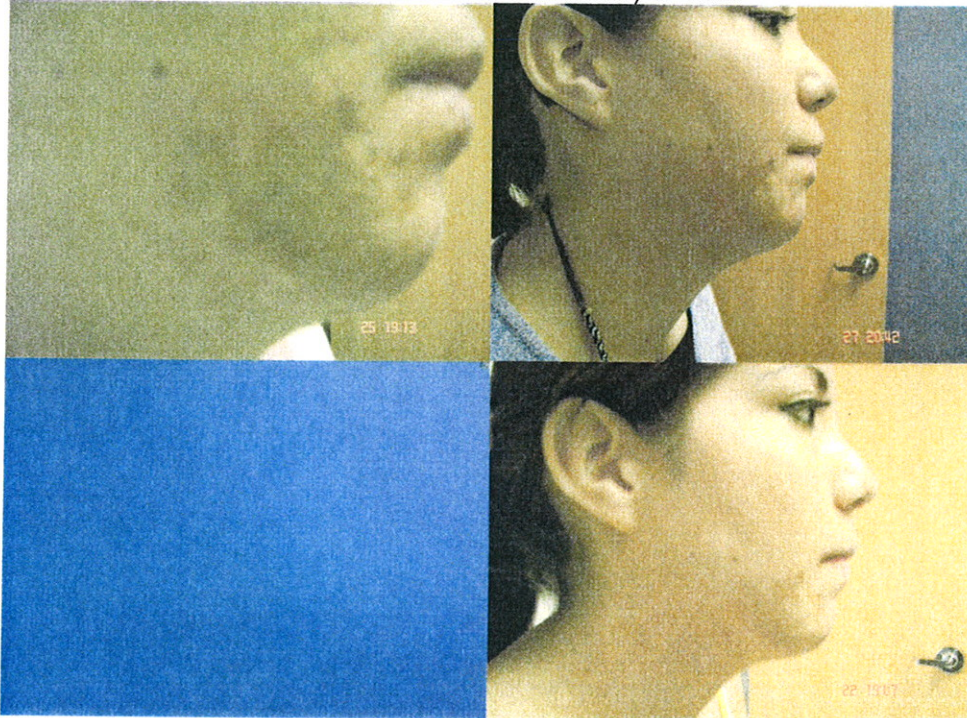


Foto No. 6: Quemaduras severas faciales

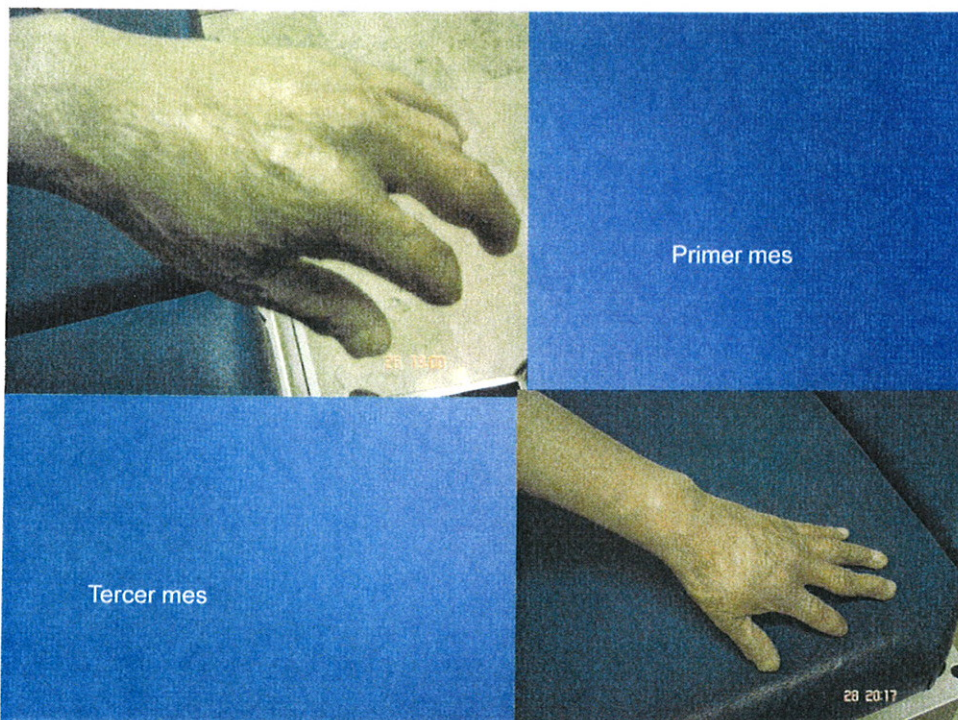


Foto No 7: Quemaduras severas corporales. Basal y tercer mes.

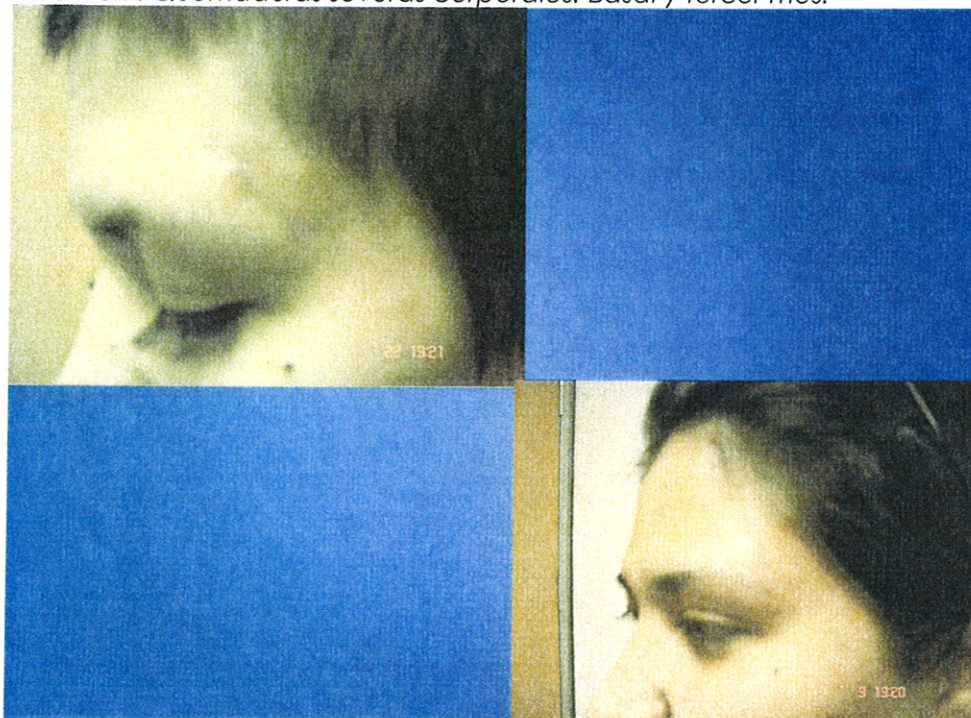


Foto No. 8: Traumatismo facial en la región superciliar. Basal y 6° mes

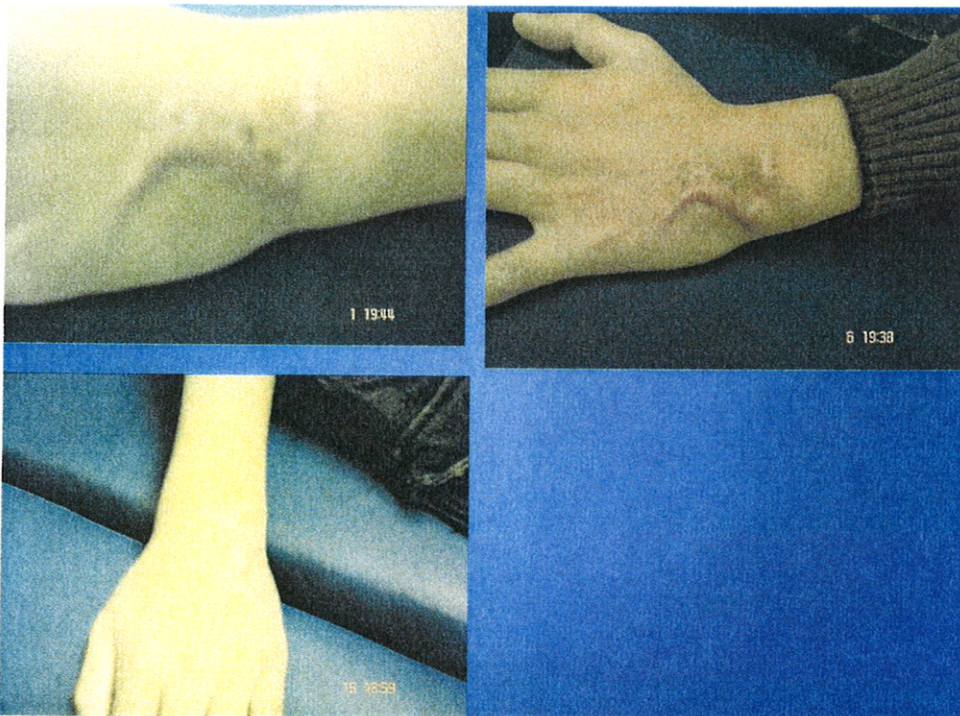


Foto No. 9: Traumatismo por herida cortante. Basal, primero y quinto mes

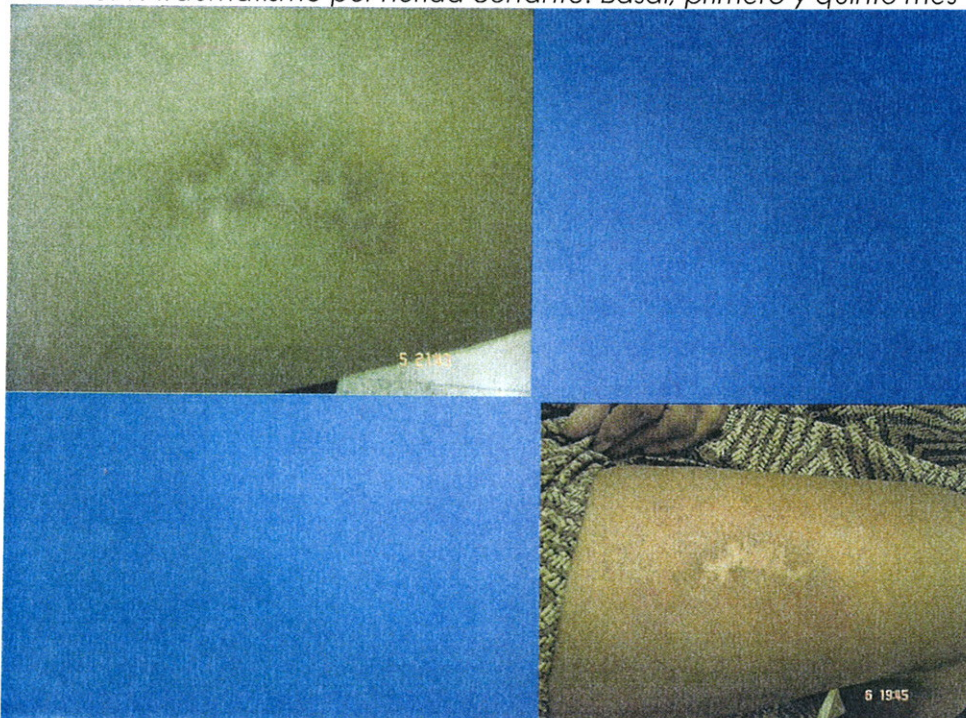


Foto No. 10: Mordedura de perro. Basal y 2° mes. Esta paciente presentó urticaria por lo que se suspendió definitivamente el tratamiento.

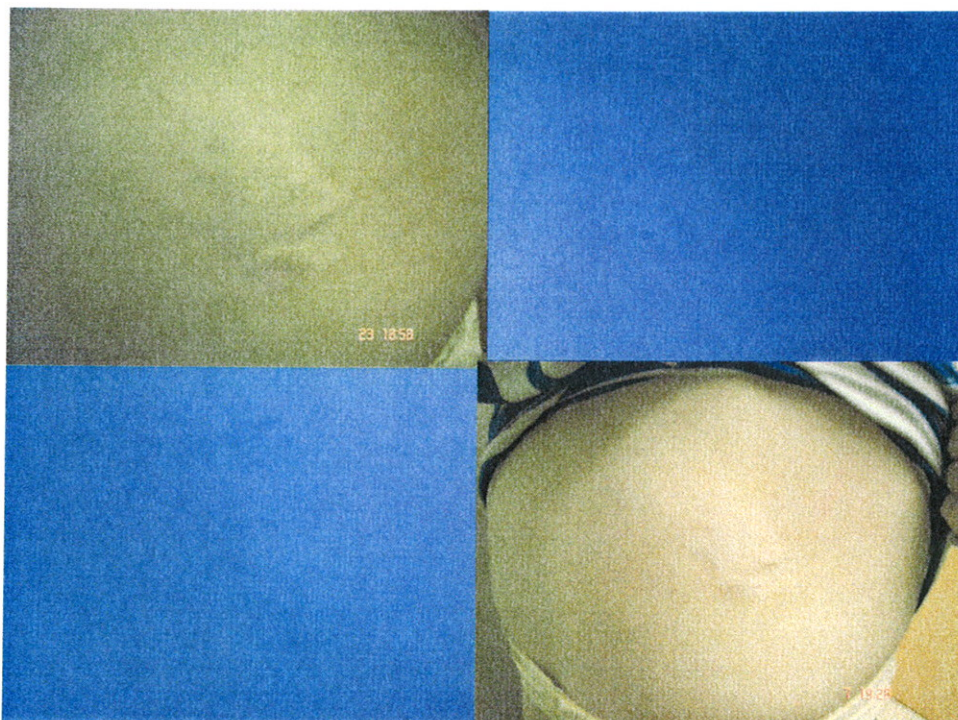


Foto No. 11: Resección de tatuaje del dorso del tórax. Basal y 6° mes

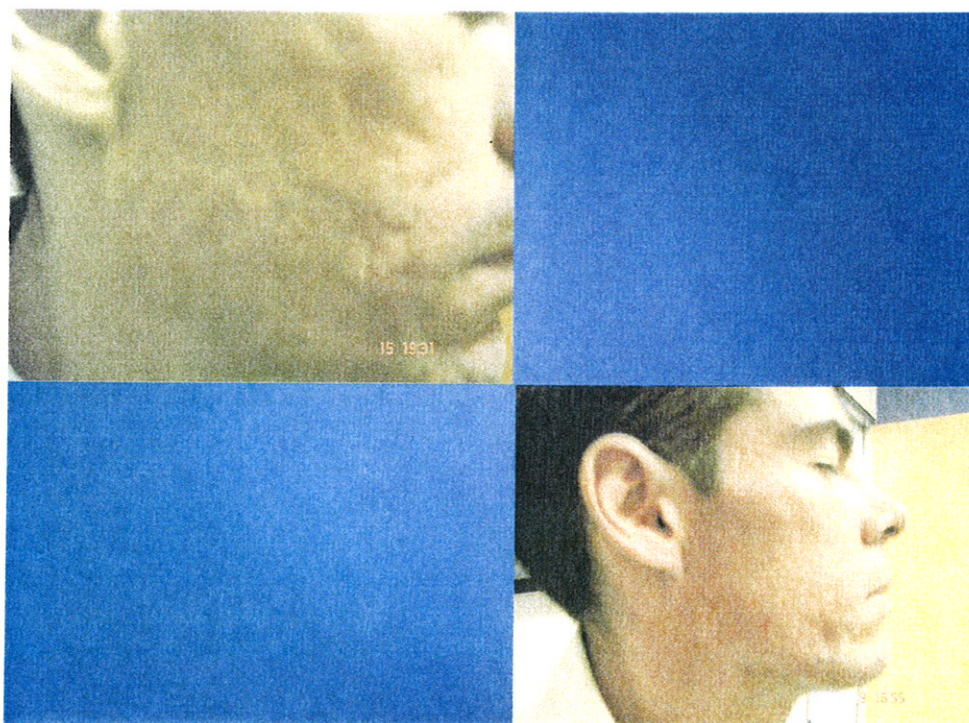
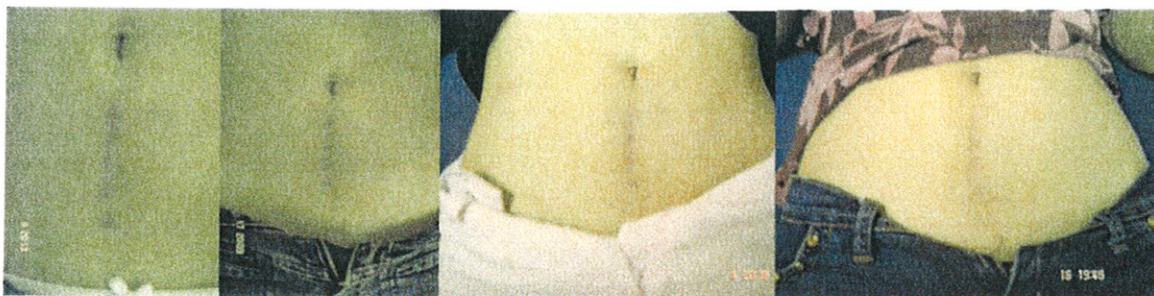


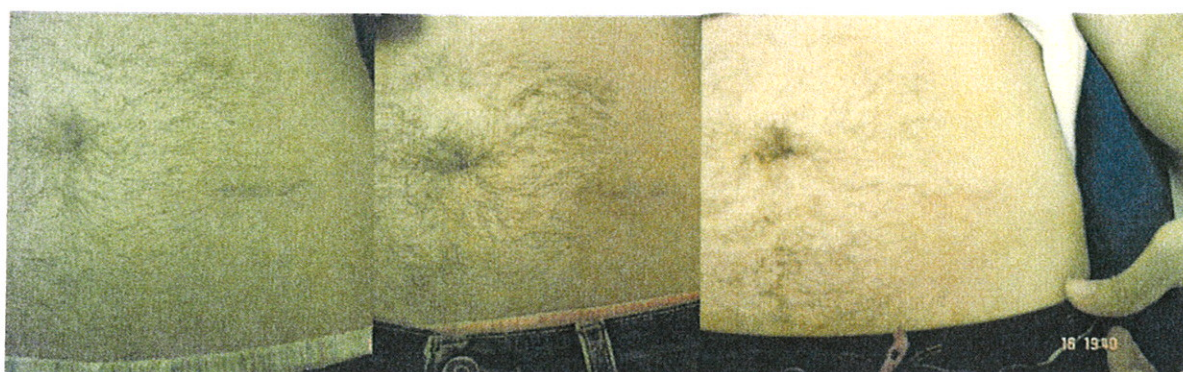
Foto No. 12: Acné severo. Basal y 6° mes.



Paciente de 24 años de edad, con cicatriz secundarias a cesárea, 1 año de evolución al inicio del tratamiento.

- a) Cicatriz en región abdominal antes del tratamiento
- b) 4 semanas después del tratamiento con Kitoscell
- c) 12 semanas después del tratamiento con Kitoscell
- d) 20 semanas después del tratamiento con Kitoscell

Cortesía Dr. Federico Juárez: Servicio de Cirugía, Hospital Ángeles de Torreon.



Paciente de 32 años de edad, con cicatriz post-quirúrgica, 2 año de evolución al inicio del tratamiento.

- a) Cicatriz en región abdominal antes del tratamiento
- b) 8 semanas después del tratamiento con Kitoscell
- c) 16 semanas después del tratamiento con Kitoscell

Cortesía Dr. Federico Juárez: Servicio de Cirugía, Hospital Ángeles de Torreon.



Paciente de 33 años de edad, con cicatriz post-quirúrgica, 2 año de evolución al inicio del tratamiento.

- a) Cicatriz en región infra mamaria antes del tratamiento
- b) 12 semanas después del tratamiento con Kitoscell

Cortesía Dr. Federico Juárez, Servicio de Cirugía, Hospital Ángeles de Torreon.



Paciente de 38 años de edad, con cicatriz post-traumática, 5 año de evolución al inicio del tratamiento.

- a) Cicatriz en región parietal antes del tratamiento
- b) 12 semanas después del tratamiento con Kitoscell
- c) 24 semanas después del tratamiento con Kitoscell

Cortesía Dr. Federico Juárez, Servicio de Cirugía, Hospital Ángeles de Torreon.

Discusión y Conclusiones de los Resultados del Hospital Angeles de Torreón, Coah.

Se estudiaron 50 pacientes que se evaluaron durante 6 meses posteriores a la administración de Kitoscell, con cicatrices de diferentes etiologías. La media de evolución de las cicatrices fue de 102 meses, sin embargo, la mediana fue de 41 meses, por lo que eran la mayoría cicatrices antiguas bien establecidas con gran proceso fibroso, debido a ello el manejo de las cicatrices era difícil.

La edad promedio de los pacientes cae dentro de la tercera década de la vida, por lo que eran pacientes jóvenes en su mayoría.

Los resultados obtenidos en las mediciones demostraron prácticamente en todos ellos disminución importante de todas las variables, como longitud, anchura y altura del proceso cicatrizal, siendo muy notable el resultado desde el primer mes. Ya que en que todas las cicatrices disminuyeron en sus dimensiones y la opinión de los pacientes correlacionaba directamente con la evaluación métrica en el 50% de los casos, sin que ellos las midieran. La disminución de la Escala de Vancouver fue también notoria, sin embargo, la elevación que se observa en los parámetros que evalúa la escala de Vancouver presentados en la Gráfica No. 9, es debido a la existencia de cambios de color, motivados por el mismo fármaco que finalmente desaparecieron al final del estudio. La comparación de la evaluación con la escala de Vancouver en la etapa basal contra el sexto mes es indudable.

En todas las gráficas de mediciones, se observa en todos los pacientes grados variables de disminución en las dimensiones medidas y al final del seguimiento, el 70% de las cicatrices desaparecieron totalmente.

Como se observa en las fotografías de los pacientes el dato mas importante y rápido que se presenta es la desaparición de la pigmentación anormal o bien la disminución en la coloración, lo que inmediatamente se refleja en una mejora aparente de la cicatriz patológica.

Aunque todas las mediciones se modificaron durante el transcurso del estudio, la altura disminuyó más rápidamente, junto con sensación por parte del paciente de que el área de la cicatriz se hacía más lisa y tersa, ya que las irregularidades tendían a desaparecer a la palpación.

La vascularización y el eritema condicionados por el proceso cicatrizal también disminuyeron, evidenciado objetivamente la disminución del proceso inflamatorio y fibrótico.

Fueron notables los cambios en pacientes con quemaduras y con acné independientemente del tiempo que se presentaron las cicatrices.

La mayor parte de los eventos adversos fueron leves, siendo el prurito, ardor ligero y eritema ligeros los síntomas que se presentaron, no hubo necesidad de suspender el medicamento, con excepción de 2 casos, que presentaron urticaria (que consideramos como efecto adverso severo), y se tuvo el temor de reiniciarlos por la probabilidad de un proceso alérgico grave.

Sin embargo, los eventos adversos leves desaparecieron en su totalidad prácticamente al tercer mes y no hubo recurrencia de ellos.

Se observó que en procesos cicatrizales gruesos (grandes dimensiones y alturas), el medicamento tiene un efecto más lento pero su eficacia es la misma, ya que seguramente requerirán de un tiempo mayor de administración para la desaparición completa.

En todos los casos se tuvo la descamación en el sitio de la cicatriz que probablemente fue lo que condicionaba el prurito y ardor leves, y en los casos en que se disminuyó la dosis, se autorizó al paciente a que se humidificara la cicatriz con alguna crema humectante después de dos horas de la aplicación del fármaco, con esto hubo un alivio de los síntomas.

La opinión de los pacientes fue muy clara, ya que prácticamente al final del estudio, todos ellos concluyeron que hubo un cambio notorio, ya sea con la desaparición total o parcial de la cicatriz.

En conclusión Kitoscell demostró con estos resultados, eficacia y seguridad adecuadas, por lo que es útil para la utilización en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas y queloides. Incluso podemos creer que en casos de cicatrices no patológicas, puede tener una mayor eficacia con la desaparición completa en un período más corto de tiempo.

Editorial Manager(tm) for Plastic and Reconstructive Surgery
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: A PILOT STUDY WITH KITOSCELL™ IN THE TREATMENT OF KELOIDS AND HYPERTROPHIC SCARS CAUSED BY BURNS IN PEDIATRIC PATIENTS

Article Type: Original Article

Keywords: Pirfenidone; Kitoscell; Scar Regression; Vancouver Scale; Burn scars

Corresponding Author: DR JUAN ARMENDARIZ-BORUNDA, PhD

Corresponding Author's Institution: CUCS, University of Guadalajara

First Author: Juan Armendariz-Borunda

Order of Authors: Juan Armendariz-Borunda; David Medina-Preciado; Ignacio Gonzalez-Garcia; Rodolfo Ariel Miranda; Ivan Lyra-Gonzalez; Rogelio Magaña-Castro; Pedro Peña-Santoyo; Sergio Garcia-Rocha; C. Alfredo Bautista; Jesus Godoy; Jesus Flores-Montana; Monica Vazquez-Del Mercado; J. Francisco Muñoz-Valle; Jorge Floresvillar-Mosqueda

ARMENDARIZ - BORRERO

PRS-1

AUTHOR FORMS

Please complete and sign all three forms.

Form 1. Prior Publication Certification

This manuscript contains original material. Neither the article nor any part of its essential substance, Tables or figures has been or will be published elsewhere before appearing in PRS.

Signed: _____

2. Some of the material in this paper has been, or is being published elsewhere. Details are in the appended letter.

Signed: _____

Form 2. Assignment of any and all copyright

In consideration of the American Society of Plastic Surgeons, Inc. (ASPS) taking action in reviewing and editing my (our) submission, the author(s) undersigned hereby transfer, assign and otherwise convey all copyright ownership to ASPS in the event that such work is published by the ASPS.

Must be signed by all Authors:

Signed: _____

Signed: _____

Signed: _____

Signed: _____

Signed: _____

Signed: _____

Signed: _____

Signed: _____

Date: Oct. 5/2009

Date: Oct 5/09

Date: 5/10/09

Date: 5/10/09

Date: 5/10/09

Date: 4/10/2009

Date: 5/10/2009

Date: Oct 5 - 2009

Form 3. Conflict of Interest Disclosure statement by an Author of a manuscript submitted to *Plastic and Reconstructive Surgery*

I, (we) Juan Armendariz-Boranda, have submitted for publication in *Plastic and Reconstructive Surgery* a manuscript entitled:

A pilot study with KitoscellTM in the treatment of keloids and hypertrophic scars caused by burns in pediatric patients. I, (We) hereby certify, that

No financial support or benefits have been received by me or any co-author, by any member of my (our) immediate family or any individual or entity with whom or with which I (we) have a relationship from any commercial source which is related directly or indirectly to the scientific work which is reported on in the article except as described below.

[I (we) understand an example of such a financial interest would be a consulting relationship or stock interest in any business entity which is included in the subject matter of the manuscript or which sells a product relating to the subject matter of the manuscript.]

In addition to filling out and signing this declaration, I acknowledge that I (we) also made complete disclosure in the manuscript itself, stating all sources of funds that have supported this work and also a statement of financial interest, if any. Each author on the manuscript has disclosed any commercial association or financial disclosure that might pose a conflict of interest with information presented in this manuscript. If the authors have no financial interest or commercial association with any of the subject matter or products mentioned in our manuscript, that too will be indicated. I (we) hereby agree that such disclosures will be printed with the manuscript if it is accepted.

Furthermore, I (we) understand that potential sanctions may be imposed by *Plastic and Reconstructive Surgery* for violation of this complete disclosure policy. I (we) understand that potential disciplinary actions may include warning letters, refusal to publish an article in question, retraction of a published paper, notification to our primary institution, and/or exclusion from publication in *Plastic and Reconstructive Surgery* for a specified time frame.

The corresponding author has the obligation of having any and all co-authors sign this form and date his or her signature.

Signature and Date

Signature and Date

Signature and Date

Rod J. Rohrich, M.D.
Editor-in-Chief
Plastic and Reconstructive Surgery®
UT Southwestern Medical Center
5909 Harry Hines Blvd., HD1.544
Dallas, TX 75235-8820
Tel.: 214-645-7790
Fax: 214-645-7791
e-mail: rjeditor_prs@plasticsurgery.org

Dear Dr. Rohrich:

Enclosed please find our submitted manuscript entitled "A PILOT STUDY WITH KITOSCELL™ IN THE TREATMENT OF KELOIDS AND HYPERTROPHIC SCARS CAUSED BY BURNS IN PEDIATRIC PATIENTS" by Armendariz-Borunda and collaborators to be considered for publication in your prestigious Journal. We believe this manuscript contains clinical information that can be of interest for your readers. Should you need more information regarding this issue please do not hesitate to contact me.

Dr. Juan Armendariz-Borunda
Head, Department of Molecular Biology and Genomics,
CUCS, University of Guadalajara, Apdo. Postal 2-123,
Guadalajara, Jal. Mexico , 44281

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

KITOSCELL® Gel

LOTES:	KG01, *KG02, *KG03
FABRICACIÓN:	23-ENERO-07 *25-ENERO-07
SISTEMA CONTENEDOR CIERRE:	TUBO POLILAMINADO
TAMAÑO DE LOTE:	2,300 TUBOS (207 KILOS)

INGREDIENTE	FABRICANTE
5-METIL-1-FENIL-2-(1H)-PIRIDONA	TECSIQUIM
CARBOMERO	COSMETICA APLICADA
N-METILPIRROLIDONA	ISP
MACROGOLGLICEROL HIDROXIESTEARATO 40	BASF
DIAZOLIDINILUREA Y IODOPROPINILBUTIL CARBAMATO	ISP
TRJETANOLAMINA	COSMETICA APLICADA
AGUA	GRUPO MEDIFARMA S.A. DE C.V.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
30°C ± 2°C / 65% ± 5% H.R.	0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses


QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
 Responsable Sanitario

ESPECIFICACIONES

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA
Descripción	Gel transparente libre de partículas extrañas.	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
Color	Incoloro o ligeramente amarillo.	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
Olor	Ligero olor característico.	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
Identidad	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
pH	Entre 6.5 y 7.5	MGA 0701 FEUM 10 edición pag. 447
Viscosidad	Entre 35,000 – 55,000 cps	MGA 0951 FEUM 10 edición pag. 474
Contenido mínimo	No menos de lo indicado en el marbete (90g / tubo)	MGA 0221 FEUM 10 edición pag. 271
Valoración	No menos del 90% y no más del 110%	Grupo Medifarma, S.A. de C.V. MTP-CC-012-05
LIMITES MICROBIANOS Cuenta de aeróbicos totales Cuenta de hongos y levaduras Patógenos	 Menos de 100 UFC/g Menos de 10 UFC/g Ausencia	 MGA 0571 FEUM 10 edición pag. 416


QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
 Responsable Sanitario

INFORME

KITOSCELL[®] Gel

LOTES:	<u>KG01, *KG02, *KG03</u>
FABRICACIÓN:	<u>23-ENERO-07 *25-ENERO-07</u>
SISTEMA CONTENEDOR CIERRE:	<u>TUBO POLILAMINADO</u>
TAMAÑO DE LOTE:	<u>2,300 TUBOS (207 KILOS)</u>



QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
Responsable Sanitario

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

KITOSCELL®

Gel

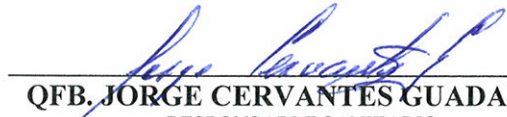
Lote: KG-01 Inicio estabilidad: 29-Enero-07 Fabricación: 23-Enero-07
 Fin estabilidad: 29-Enero-08 y 29-Enero-09 Envase Primario: TUBO POLILAMINADO

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	ANÁLISIS INICIAL	30°C ±2.°C 65% ± 5 % H.R.					
			3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Descripción	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico
Color	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Olor	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Identidad	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.
pH	Entre 6.5-7.5	6.5	6.7	6.6	6.7	6.7	6.8	6.8
Viscosidad	Entre 35,000–55,000 cps	47,000 cps	47,000 cps	49,000 cps	46,000 cps	46,000 cps	49,000cps	45,000cps
Contenido promedio	No menos de lo indicado en el marbete (90g / tubo)	90.1g	90.0g	90.8g	90.2g	90.5g	90.3g	90.3g

Valoración	90-110% (7.20-8.80 g/100g)	106.39 % 8.51 g/100g	102.04 % 8.16 g/100g	101.97 % 8.16 g/100g	102.09 % 8.16 g/100g	101.87 % 8.15 g/100g	100.97% 8.08 g/100g	100.84% 8.07 g/100g
LIMITES MICROBIANOS								
Cuenta de aeróbicos totales	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g
Cuenta de hongos y levaduras	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia



QFB. MARTHA LAURA MUÑOZ AGUILAR
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD



QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
RESPONSABLE SANITARIO

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

KITOSCELL®

Gel

Lote: **KG-02** Inicio estabilidad: **29-Enero-07** Fabricación: **25-Enero-07**
 Fin estabilidad: **29-Enero-08 y 29-Enero-09** Envase Primario: **TUBO POLILAMINADO**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	ANALISIS INICIAL	30°C ±2.°C 65% ± 5 % H.R.					
			3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Descripción	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico
Color	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Olor	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Identidad	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.
pH	Entre 6.5-7.5	6.8	6.7	6.6	6.6	6.7	6.9	6.9
Viscosidad	Entre 35,000-55,000 cps	46,000 cps	46,000 cps	46,000 cps	47,000 cps	46,000 cps	49,000 cps	47,000 cps
Contenido promedio	No menos de lo indicado en el marbete (90g / tubo)	90.4g	90.5g	90.2g	90.7g	90.3g	90.3 g	90.4g

Valoración	90-110% (7.20-8.80 g/100g)	104.44 % 8.34 g/100g	102.80 % 8.22 g/100g	102.25 % 8.18 g/100g	102.02 % 8.16 g/100g	101.97 % 8.16 g/100g	100.90% 8.07 g/100g	101.18% 8.09 g/100g
LIMITES MICROBIANOS								
Cuenta de aeróbicos totales	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g
Cuenta de hongos y levaduras	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia



QFB. MARTHA LAURA MUÑOZ AGUILAR
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD



QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
RESPONSABLE SANITARIO

ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

KITOSCELL®

Gel

Lote: **KG-03** Inicio estabilidad: **29-Enero-07** Fabricación: **25-Enero-07**
Fin estabilidad: **29-Enero-08 y 29-Enero-09** Envase Primario: **TUBO POLILAMINADO**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	ANALISIS INICIAL	30°C ±2.°C 65% ± 5 % H.R.					
			3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Descripción	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico	Gel transparente libre de partículas extrañas. Incoloro a ligeramente amarillento, ligero olor característico
Color	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Olor	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Ligero olor característico.	Incoloro o ligeramente amarillo.	Incoloro o ligeramente amarillo.
Identidad	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma en la preparación de la muestra corresponde al estándar en la prueba de valoración.
pH	Entre 6.5-7.5	6.7	6.8	6.8	6.9	6.8	6.6	6.7
Viscosidad	Entre 35,000–55,000 cps	46,000 cps	49,000 cps	45,000 cps	48,000 cps	45,000 cps	49,000 cps	50,000 cps
Contenido promedio	No menos de lo indicado en el marbete (90g / tubo)	90.2g	90.8g	90.5g	90.2g	90.1g	90.6g	90.6g

Valoración	90-110% (7.20-8.80 g/100g)	105.17 % 8.41 g/100g	101.93 % 8.15 g/100g	101.82 % 8.14 g/100g	101.65 % 8.13 g/100g	101.40 % 8.11 g/100g	100.50% 8.04 g/100g	101.71% 8.14 g/100g
LIMITES MICROBIANOS								
Cuenta de aeróbicos totales	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g	Menos de 100 UFC/g
Cuenta de hongos y levaduras	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Patógenos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia



QFB. MARTHA LAURA MUÑOZ AGUILAR
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD



QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
RESPONSABLE SANITARIO

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos al analizar TRES (3) DIFERENTES LOTES del producto KITOSCELL[®] 5-METIL-1-FENIL-2-(1H)-PIRIDONA gel 8% nos indican que este se mantiene dentro de especificaciones, conservando sus propiedades físicas y químicas durante las condiciones de almacenamiento $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $65\% \pm 5\%\text{H.R.}$, 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses a que fue sometido dentro del envase primario. Evidentemente, las características de estabilidad mostradas de este producto son muy superiores a las demostradas por los inventores del gel de pirfenidona descritas en el documento D1 que son NO MAYORES DE SEIS (6) MESES. Asimismo, queda de manifiesto que la naturaleza de nuestros excipientes usados en esta formulación permiten lograr una mayor y mejor solubilidad del principio activo, resultando en una mayor vida de anaquel de un producto comercializable.

PROPUESTA DE FECHA DE CADUCIDAD:

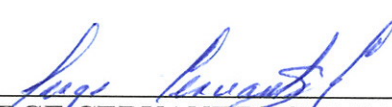
2.- Por lo que se puede concluir que KITOSCELL[®] 5-METIL-1-FENIL-2-(1H)-PIRIDONA gel 8% se ha mantenido estable bajo dichas condiciones de temperatura y humedad.

Y permanecerá en el mercado sin cambios conforme a la leyenda del marbete:
Conservese a no más de 30°C , por un mínimo de 2 años.

Bibliografía:

NOM-073 SSA1 Estabilidad de fármacos y medicamentos 2005 México

FEUM 8ª Ed 2004 Métodos Generales



QFB. JORGE CERVANTES GUADARRAMA
Responsable Sanitario