



No. 11-052726-00000-0000

Fecha: 2011-04-29 15:18:22

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 37

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PCTSUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

11-5272654. TÍTULO TRATAMIENTO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA ATÍPICA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/441271. SOLICITANTE INTERMUNE, INCDOMICILIO California, Estados Unidos de América74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Fid. C.
10-06-2011



No. 11-052726- -00000-0000

Fecha: 2011-04-29 15:18:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 37

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: INTERMUNE, INC.

Dirección: 3280 Bayshore Boulevard,
Brisbane, California 94005-1021, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Brisbane, California,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: California, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/063702

Fecha 09 de noviembre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/054294 A1

Fecha 14 de mayo de 2010

6 **TÍTULO (54)** TRATAMIENTO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA
ATÍPICA.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4412

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

10 de noviembre de 2008

22 de abril de 2009

19 de junio de 2009

27 de julio de 2009

03 de septiembre de 2009

(31) Número de Solicitud

61/113,107

12/428,393

12/488,228

61/228,943

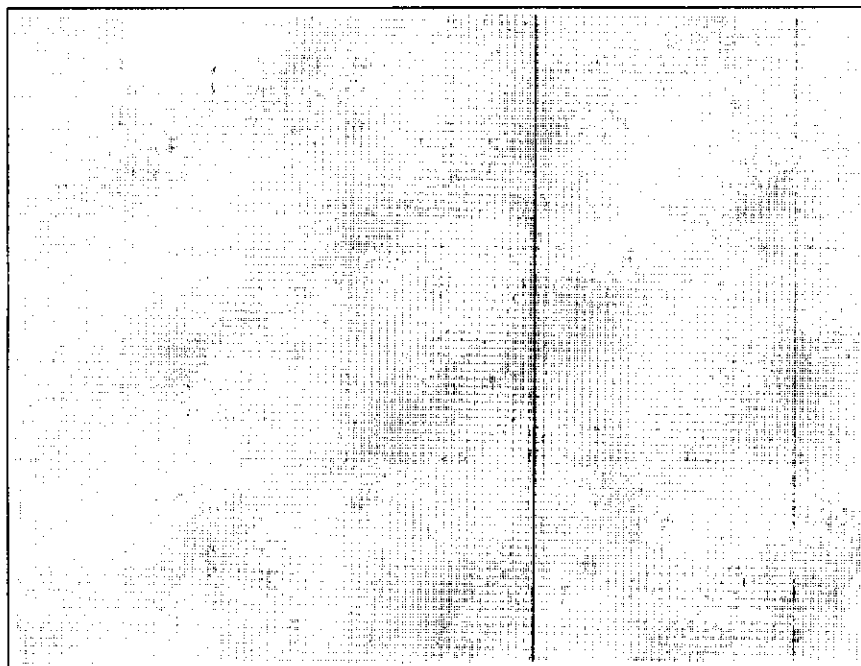
12/553,292

9 Comprobante de pago No. 11-36,009 // 11-35,955 // 11-36,027 // 11-36,294

Fecha 15 de abril de 2011

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

1.) BRADFORD, Williamson, Ziegler

(P.O.Box 566, Ross, California 94957, Estados Unidos de América);

2.) SZWARCBERG, Javier

(2173 Brunker Hill Drive, San Mateo, California 94402, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036009

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENISTJICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726- -00000-0000

Fecha: 2011-04-29 15:18:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:29

3

P-2890

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035955

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				\$728.000.00

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726- -00000-0000

Fecha: 2011-04-29 15:18:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:28

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036027

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
				=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726- -00000-0000

Fecha: 2011-04-29 15:18:22	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 37

5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036294

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726- -00000-0000

Fecha: 2011-04-29 15:18:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:38

6

RESUMEN

Se proporcionan métodos para administrar pirfenidona a un paciente que ha exhibido biomarcadores anormales de la función hepática en respuesta a la administración de pirfenidona. Los métodos incluyen administrar a un paciente pirfenidona en dosis menores que la dosificación objetivo completa durante un periodo, seguido por administración de pirfenidona al paciente en la dosificación objetivo completas. Los métodos también incluyen administrar pirfenidona en la dosis objetivo completa sin reducción y administrar permanentemente dosis reducidas de pirfenidona.

TRATAMIENTO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA ATÍPICA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Estadounidense No. 12/488,228, presentada en Junio 19, 2009, ahora abandonada, que reivindica el beneficio de la Patente Estadounidense No. 7,566,729, presentada en Abril 22, 2009, que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional Estadounidense No. de Serie 61/113,107, presentada en noviembre 10, 2008, cuyas descripciones se incorporan como referencia en su totalidad. Esta solicitud también reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. de Serie 61/228,943, presentada en Julio 27, 2009, cuya descripción se incorpora como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Campo de la Descripción

La descripción se relaciona generalmente con métodos para reducir efectos adversos asociados con el tratamiento de enfermedades y trastornos. Más particularmente, la descripción se relaciona con métodos para reducir la función anormal del hígado asociada con terapia con 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona ("pirfenidona").

Breve Descripción de la Tecnología Relacionada

La Patente Estadounidense Nos. 3,974,281, 4,042,699, y 4,052,509 se relaciona generalmente con la administración de pirfenidona. Las Patentes Estadounidenses Nos. 5,310,562, 5,518,729, y 5,716,632, todas de Margolin e incorporadas aquí como referencia, se relacionan con la administración de pirfenidona.

La fibrosis pulmonar se puede originar por un número de diferentes afecciones, que incluye sarcoidosis, neumonitis hipersensible, enfermedad vascular de colágeno, y exposición por inhalación. La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es una entidad distinta, caracterizada por dificultad respiratoria, anormalidades radiográficas, y pérdida progresiva de la función del pulmón. Esto es invariablemente progresivo, y lleva un pronóstico grave con una expectativa de vida útil de 2-3 años.

La pirfenidona se ha administrado a pacientes IPF. En un estudio de uso compasivo, Raghu et al. ("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, 1999) reporta la administración de pirfenidona. No se observan eventos adversos en la hematología o la química de la sangre.

Nagai et al. llevó a cabo un estudio de marca abierta, no controlado de pirfenidona en los pacientes ("Open label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic fibrosis pulmonar." Internal Medicine 41:1118–1123, 2002). Durante el tratamiento, no

se reportan disfunciones del hígado, anormalidades hematológicas, o reacciones de choque o alérgicas.

Moises et al. "A double-blind, multicenter study comparing pirfenidona y prednisone for moderate-to-severe pulmonary fibrosis." Chest 124:116S, 2003 reporta la administración de pirfenidona.

Azuma et al. "Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Am J Respir Crit Care Med 171:1040–1047, 2005) describe la administración de pirfenidona en un máximo de 1800 mg/día de pirfenidona, y reporta un protocolo de reducción en forma de etapa y reexposición con el fármaco después de un evento adverso.

La función anormal del hígado se puede manifestar como anormalidades en los niveles de biomarcadores de la función hepática, que incluye transaminasa alanina, transaminasa aspartato, bilirrubina, y/o fosfatasa alcalina, y puede ser un indicador de la lesión del hígado inducida por el fármaco. Ver FDA Draft Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, Octubre 2007.

DESCRIPCIÓN

Un aspecto de la invención proporciona métodos para administrar una dosis terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente que tiene biomarcadores anormales exhibidos de la función hepática después de la administración de pirfenidona para el tratamiento de fibrosis, por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF). En algunas realizaciones, se identifica un paciente quien exhibe un nivel significativamente anormal de uno, dos, tres o más biomarcadores de la función hepática, por ejemplo el nivel de una anormalidad Grado 2, después de la administración de una dosis objetivo completa original de pirfenidona, por ejemplo aproximadamente 2400 mg/día o 2403 mg/día. En tales pacientes, se reduce la dosis de pirfenidona o se discontinúa hasta que los niveles de los biomarcadores anormales alcanzan o están dentro del rango normal, después de lo cual a los pacientes se les administra dosis incrementadas de pirfenidona, hasta la dosis objetivo completa original. Alternativamente, la dosis de pirfenidona no se reduce en todo, pero los biomarcadores del hígado continúan siendo monitoreados. En otra realización, después de una reducción de la dosis temporal opcional o discontinuación, a los pacientes se les administra pirfenidona en una dosis permanentemente reducida de 1602 mg/día. Como se utiliza aquí, "dosis objetivo completa original" significa la dosis terapéuticamente efectiva aprobada por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos o una agencia similar en un país exterior, opcionalmente diferente a Japón. En algunas realizaciones, la dosis objetivo completa original es aproximadamente 2400 mg/día o 2403 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 34 mg/kg/día (por ejemplo 33-35 mg/kg/día), o de 2200 a 2600 mg/día de pirfenidona, o de 31 mg/kg/día a 37 mg/kg/día. La dosis diaria total se administra una, dos o tres veces por día.

Así, la invención proporciona métodos para administrar pirfenidona a un paciente en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día después de identificar que el paciente ha exhibido una

a

anormalidad de la función hepática Grado 2 después de la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, los métodos involucran continuar la dosis objetivo completa, por ejemplo de 2400 mg/día o 2403 mg/día, sin discontinuar temporalmente o reducir la dosis. Los biomarcadores del paciente de la función hepática puede continuar siendo monitoreados. En algunas realizaciones, el método involucra (a) administrar una dosis inferior de 2400 mg/día durante un periodo, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, seis semanas, o dos meses, seguido por (b) administrar una dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día. En realizaciones específicas, la pirfenidona se discontinúa temporalmente antes de la etapa (a).

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 2 como sigue: (a) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresan a Grado 0 o Grado 1, y (b) administrar la dosis objetivo completa original durante por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis diaria total se administra tres veces por día, con el alimento.

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 2 como sigue: (a) administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresan a Grado 0 o Grado 1, (b) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, y (c) administrar la dosis objetivo completa original durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis diaria total se administra tres veces por día, con el alimento.

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 2 como sigue: (a) discontinuar pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresan a Grado 0 o Grado 1, (b) administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, (c) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, y (d) administrar la dosis objetivo completa original durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis diaria total se administra tres veces por día, con el alimento.

Alternativamente, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 2 en una dosis permanentemente reducida, por ejemplo 800 o 801 mg/día, o 1600 o 1602 mg/día. En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra a un

paciente que exhibe una anomalía de la función hepática Grado 2 como sigue: administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anomalía de la función hepática Grado 2 como sigue: (a) administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y (b) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años.

En otras realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anomalía de la función hepática Grado 2 como sigue: (a) discontinuar pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresen a Grado 0 o Grado 1, (b) administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y (c) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. En todavía otras realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anomalía de la función hepática Grado 2 como sigue: (a) discontinuar pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresen a Grado 0 o Grado 1, y (b) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años.

La invención también proporciona métodos para administrar pirfenidona a un paciente en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día después de identificar que el paciente ha exhibido una anomalía de la función hepática Grado 1 después de la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, los métodos involucran continuar la dosis objetivo completa, por ejemplo de 2400 mg/día o 2403 mg/día, sin discontinuar temporalmente o reducir la dosis. Los biomarcadores del paciente de la función hepática pueden continuar siendo monitoreados. En algunas realizaciones, el método involucra (a) administrar una dosis menor de 2400 mg/día durante un periodo, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, seis semanas, o dos meses, seguido por (b) administrar una dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día. En realizaciones específicas, la pirfenidona se discontinúa temporalmente antes de la etapa (a).

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresan a Grado 0, y (b) administrar la dosis objetivo completa original durante por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis diaria total se administra tres veces por día, con el alimento.

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresan a Grado 0, (b) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, y (c) administrar la dosis objetivo completa original durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis diaria total se administra tres veces por día, con el alimento.

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) discontinuar pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresan a Grado 0, (b) administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, (c) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, y (d) administrar la dosis objetivo completa original durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis diaria total se administra tres veces por día, con el alimento.

Alternativamente, la pirfenidona se administra en una dosis permanentemente reducida, por ejemplo 800 o 801 mg/día, o 1600 o 1602 mg/día. En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y (b) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de

pirfenidona al paciente durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años.

En otras realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) discontinuar pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresan a Grado 0, (b) administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y (c) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. En todavía otras realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) discontinuar pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática regresan a Grado 0, y (b) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años.

En cualquiera de las realizaciones descritas aquí, cualquiera de las dosis reducidas de pirfenidona se puede administrar durante un periodo de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, aproximadamente dos semanas, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales.

En cualquiera de las realizaciones descritas aquí, el paciente puede tener tejido lesional fibrótico. Tal un paciente es un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona. En una realización, el paciente sufre de fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedades de pulmón autoinmunes, hipertrofia benigna de próstata, infarto del miocardio o coronario, fibrilación atrial, infarto cerebral, fibrosis del miocardio, fibrosis musculoesquelética, adhesiones post-quirúrgicas, cirrosis del hígado, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, escleroderma, Síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética, y/o lesiones de la piel. En una realización, el paciente sufre de fibrosis de nodo linfático asociada con VIH. En una realización, el paciente sufre de fibrosis pulmonar, o fibrosis pulmonar idiopática. En otra realización, el paciente es una persona quien se beneficiará de la administración de pirfenidona, opcionalmente con la condición que el paciente no sufre de fibrosis pulmonar idiopática.

En algunas realizaciones, el biomarcador de la función hepática es transaminasa alanina, transaminasa aspartato, bilirrubina, y/o fosfatasa alcalina. Se ha observado gama-glutamil transferasa elevada en algunos pacientes que reciben pirfenidona, sin deterioro clínico del hígado, y así gama-glutamil transferasa elevada sola no es necesariamente un signo de

lesión del hígado. En cualquiera de las realizaciones descritas aquí, los biomarcadores de la función hepática pueden excluir gama-glutamyl transferasa. En otra realización, el nivel anormal de transaminasa alanina, transaminasa aspartato, o fosfatasa alcalina es mayor de aproximadamente 2.5- veces de incremento comparado con el límite superior a normal (ULN).

- 5 En una realización relacionada, el nivel anormal de transaminasa alanina, transaminasa aspartato, o fosfatasa alcalina es mayor de aproximadamente 2.5- a aproximadamente 5-veces de incremento comparado con el límite superior de normal (ULN), es decir una "anormalidad de la función hepática Grado 2". En algunas realizaciones, el nivel anormal de la bilirrubina es mayor de aproximadamente 1.5- a aproximadamente 3-veces de incremento comparado con el
- 10 límite superior de normal (ULN), es decir, una "anormalidad de la función hepática Grado 2".

En algunas realizaciones los biomarcadores anormales de la función hepática, por ejemplo transaminasa alanina elevada y/o transaminasa aspartato elevada y/o bilirrubina elevada, se acompañan por signos clínicos de la función hepática deteriorada tal como ictericia.

- Aspectos y ventajas adicionales serán evidentes para aquellos expertos en la técnica a
- 15 partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los ejemplos. Mientras que el método es susceptible a las realizaciones de varias formas, la descripción aquí después incluye realizaciones específicas con el entendimiento que la descripción es ilustrativa, y no está destinada a limitar la invención en las realizaciones específicas descritas aquí.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- La invención proporciona métodos para administrar una dosis terapéuticamente efectiva completa de pirfenidona a un paciente que ha exhibido niveles anormales de los biomarcadores de la función hepática después que el paciente se ha tratado con pirfenidona. Debido a que las
- 25 anormalidades de la función hepática pueden ser indicadoras de lesión del hígado inducida por fármaco (hepatotoxicidad), es importante determinar si las anormalidades reflejan lesión del hígado o únicamente indican toxicidad limitada que se resolverá durante el tiempo mientras se continúa tomando el fármaco. De acuerdo con la presente invención, aún los pacientes que exhiben la función anormal del hígado puede continuar tomando pirfenidona en la dosis objetivo
- 30 completa original, opcionalmente después de un periodo corto de tiempo de discontinuar pirfenidona o tomar la pirfenidona en dosis reducidas. Este régimen de administración tiene la ventaja de maximizar el tiempo en la dosis objetivo completa de fármaco y por lo tanto el potencial para un efecto terapéutico benéfico.

- El paciente puede sufrir de cualquier enfermedad para la cual puede ser útil la
- 35 pirfenidona en aliviar los síntomas. Tal un paciente es un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis pulmonar inflamatoria (IPF), artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; sepsia; choque séptico; choque endotóxico; sepsia gram-negativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofacial (MPS); Shigelosis; asma; síndrome de distensión respiratoria de adulto; enfermedad
- 40

14

inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerativa; nefritis glomerular; escleroderma; tiroiditis crónica; enfermedad de Grave; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmune; miastenia gravis; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia autoinmune; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica que incluye fibrosis hepática;

5 enfermedad renal crónica y agua; fibrosis renal, síndrome irritable del intestino; piresis; reestenosis; malaria cerebral; apoplejía y lesión isquémica; trauma neutro; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor crónico y agudo; alergias, que incluye rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardíaca, falla de corazón crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de

10 Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración del músculo, bursitis; tendónitis; tenosinovitis; síndrome de hernia discal; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, tal como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple; cáncer, que incluye pero no se limita a carcinoma de mama metastásico, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico, y cáncer de pulmón de célula no

15 pequeña; rechazo de injerto-versus-anfitrión; y enfermedades auto-inmunes, tal como Esclerosis Múltiple, lupus y fibromialgia; SIDA y otras enfermedades víricas tal como Herpes Zoster, Herpes Simplex I o II, virus de influenza, Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y citomegalovirus; y diabetes mellitus. Adicionalmente, los métodos de las realizaciones se pueden utilizar para tratar trastornos proliferativos (que incluye hiperplasias benignas y

20 malignas), que incluye leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, que incluye carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC); metástasis ósea, y similares; trastornos de dolor que incluye dolor neuromuscular, migraña, dolor por cáncer, dolor dental, y dolor por artritis;

25 trastornos angiogénicos que incluyen angiogenia de tumor sólido, neurovascularización ocular, y hemangioma infantil; afecciones asociadas con las rutas de señalización de ciclooxigenasa y lipoxigenasa, que incluye afecciones asociadas con endoperoxido prostaglandina sintasa-2 (que incluye edema, fiebre, analgesia, y dolor); hipoxia de órgano; agregación de plaqueta inducida por trombina; enfermedades protozoarias.

30 Los métodos de la invención incluyen opcionalmente identificar la función anormal del hígado en un paciente que recibe pirfenidona, y monitorear los biomarcadores de la función hepática en un paciente que recibe una dosis reducida de pirfenidona. En cualquiera de los métodos descritos aquí, se puede elevar el AST y/o ALT, por ejemplo en un nivel Grado 2 o Grado 3. En algunas realizaciones, la elevación es a un nivel Grado 1. Alternativamente, se

35 puede elevar el AST y bilirrubina, o se puede elevar el AST o ALP, o se puede elevar el AST y GGT, o se puede elevar el ALT y bilirrubina, o se puede elevar el ALT y ALP, o se puede elevar el ALT y GGT, o se puede elevar bilirrubina y ALP, o se puede elevar la bilirrubina y GGT, por ejemplo, a un nivel Grado 1, Grado 2, o Grado 3. Alternativamente, se pueden elevar tres biomarcadores de la función hepática, por ejemplo, ALT y AST y bilirrubina, o ALT y AST y ALP,

a un nivel Grado 1, Grado 2, o Grado 3. En cualquiera de las realizaciones descritas aquí, los biomarcadores de la función hepática pueden excluir gama-glutamyl transferasa.

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 2 después de la administración de pirfenidona como sigue: (a) administrar por lo menos aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o de 1400-1800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día, durante un periodo. En algunas realizaciones, la etapa (a) está seguida por (b) administrar la dosis objetivo completa original. En otras realizaciones, la dosis objetivo completa original se continúa sin una reducción temporal o discontinuación de la dosis. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales. En algunas realizaciones, la etapa (b) se lleva a cabo durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente el método incluye medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b).

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 2 como sigue: (a) administrar por lo menos aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día), o de 600-1000 mg/día, o de 700-900 mg/día, o de 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, durante un periodo, (b) administrar por lo menos aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o de 1400-1800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día, durante un periodo, y (c) administrar la dosis objetivo completa original. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o al Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o al Grado 1. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (b) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, la etapa (c) se lleva a cabo durante un periodo de por lo

menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente el método incluyen medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b) y/o la etapa (c).

5 En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 2 como sigue: (a) discontinuar pirfenidona durante un periodo, (b) administrar por lo menos aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día), o de 600-1000 mg/día, o de 700-900 mg/día, o de 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, durante un periodo, (c)
10 administrar por lo menos aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o de 1400-1800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día, durante un periodo, y (d) administrar la dosis objetivo completa original. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas,
15 aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (b) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una
20 semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (c) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días,
25 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, la etapa (d)
30 se lleva a cabo durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente el método incluye medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b) y/o la etapa (c) y/o la etapa (d).

35 En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) administrar por lo menos aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o de 1400-1800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día, durante un periodo, y (b) administrar la dosis objetivo completa
40 original. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6

días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales. En algunas realizaciones, la etapa (b) se lleva a cabo durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente el método incluye medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b).

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) administrar por lo menos aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día), o de 600-1000 mg/día, o de 700-900 mg/día, o de 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, durante un periodo, (b) administrar por lo menos aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o de 1400-1800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día, durante un periodo, y (c) administrar la dosis objetivo completa original. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (b) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, la etapa (c) se lleva a cabo durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente el método incluye medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b) y/o la etapa (c).

En algunas realizaciones de los métodos, la pirfenidona se administra a un paciente que exhibe una anormalidad de la función hepática Grado 1 como sigue: (a) discontinuar pirfenidona durante un periodo, (b) administrar por lo menos aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día), o de 600-1000 mg/día, o de 700-900 mg/día, o de 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, durante un periodo, (c) administrar por lo menos aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o de 1400-1800 mg/día de

pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día, durante un periodo, y (d) administrar la dosis objetivo completa original. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (b) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, el periodo de la etapa (c) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 1 mes, o hasta que el nivel de por lo menos un biomarcador de la función hepática ha regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1, o hasta que todos los biomarcadores o la función hepática han regresado a dentro de los límites normales, o a Grado 1. En algunas realizaciones, la etapa (d) se lleva a cabo durante un periodo de por lo menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente el método incluye medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b) y/o la etapa (c) y/o la etapa (d).

Se puede proporcionar pirfenidona en formas de comprimido o cápsula o cualquier otra forma de dosificación oral, y típicamente se formula para administración oral. Se describen formulaciones de cápsula de ejemplo en la WO 2007/038315 (Int'l Appl. No. PCT/US2006/037057).

La terapia de pirfenidona se puede asociar con efectos adversos que incluyen exantema, fotosensibilidad, anorexia (apetito reducido), malestar estomacal, náusea, dispepsia, modorra(somnolencia), fatiga, infección del tracto respiratorio superior, fiebre, sangre oculta urinaria positiva, elevación de la proteína reactiva C (CRP), peso reducido, migraña, estreñimiento, y malestar general. La función anormal del hígado también puede ocurrir como un evento adverso (AE) en pacientes que reciben pirfenidona. Antes de recibir la pirfenidona, los valores iniciales de la función hepática del paciente pueden ser, y son típicamente, normales. La función hepática se puede evaluar por varios medios conocidos en la técnica, tal como las pruebas de la química sanguínea que miden los biomarcadores de la función hepática. Ejemplos de biomarcadores de la función hepática incluyen, pero no se limitan a, transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamyl transferasa (GGT).

La transaminasa alanina (ALT), también llamada transaminasa de piruvato glutámico en suero (SGPT) o aminotransferasa alanina (ALAT), cataliza la transferencia de un grupo amino de alanina a α -quetoglutarato para producir piruvato y glutamato. Cuando el hígado se daña, los niveles de ALT en la sangre pueden surgir debido a la filtración de ALT dentro de la sangre de los hepatocitos necróticos o dañados.

La transaminasa aspartato (AST) también llamada transaminasa oxaloacética glutámica de suero (SGOT o GOT) o aminotransferasa aspartato (ASAT), cataliza la transferencia de un grupo amino de aspartato a α -quetoglutarato para producir oxaloacetato y glutamato. El AST se puede incrementar en respuesta al daño del hígado. El AST elevado también puede resultar del daño a otras fuentes, que incluyen glóbulos rojos, músculo cardíaco, músculo esquelético, tejido del riñón, y tejido de cerebro. La relación de AST a ALT se puede utilizar como un biomarcador de daño del hígado.

La bilirrubina es un catabolito de hemo que se purifica del cuerpo mediante el hígado. La conjugación de la bilirrubina con ácido glucurónico mediante hepatocitos produce bilirrubina directa, un producto soluble en agua que es fácilmente purificado del cuerpo. La bilirrubina indirecta no es conjugada, y la suma de bilirrubina directa o indirecta constituye la bilirrubina total. La bilirrubina total elevada puede ser indicadora del deterioro del hígado.

La fosfatasa alcalina (ALP) hidroliza los grupos fosfato de varias moléculas y está presente en las células que recubren los ductos biliares del hígado. Los niveles de ALP en plasma pueden surgir en respuesta al daño del hígado, y son mayores en el crecimiento de niños y pacientes jóvenes con enfermedad de Paget. Sin embargo, los niveles de ALP elevados reflejan usualmente enfermedad del árbol biliar.

Los grados de efecto adverso para la función anormal del hígado se definen aquí por los Criterios de Toxicidad Común Modificados (CTC) proporcionados en la Tabla 1. Ver los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos v3.0 (CTCAE) publicados en Agosto 9, 2006 por el Instituto Nacional de Cáncer, incorporado aquí como referencia en su totalidad.

Tabla 1. Criterios de Toxicidad Común Modificados

Toxicidad	Grado				
	0	1	2	3	4
ALT	WNL	>ULN-2,5 x ULN	>2,5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
AST	WNL	>ULN-2,5 x ULN	>2,5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
Bilirrubina	WNL	>ULN-1,5 x ULN	>1,5-3 x ULN	>3-10 x ULN	>10 x ULN
ALP	WNL	>ULN-2,5 x ULN	>2,5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
GGT	WNL	>ULN-2,5 x	>2,5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN

28

		ULN			
--	--	-----	--	--	--

(WNL = dentro de los límites normales; ULN = límite superior de normal)

El ULN para varios indicadores de la función hepática depende del ensayo utilizado, la población de pacientes, y cada rango normal de laboratorio de los valores para el biomarcador especificado, pero se puede determinar fácilmente por el practicante experto. Los valores de ejemplo para los rangos normales para una población de adultos saludables se establecen en la Tabla 2 adelante. Ver Cecil Textbook of Medicine, pp. 2317-2341, W.B. Saunders & Co. (1985).

Tabla 2

ALT	8-20 U/L
AST	8-20 U/L
Bilirrubina	0,2-1,0 mg/dL 3,4-17,1 µmol/L
ALP	20-70 U/L
GGT	Hombres: 9-50 U/L Mujeres: 8-40 U/L

Los niveles Grado 0 se caracterizan por los niveles de biomarcador dentro de los límites normales (WNL). La función hepática "normal", como se utiliza aquí, se refiere a efectos adversos Grado 0. La función hepática "anormal", como se utiliza aquí, se refiere a Grado 1 y los eventos adversos anteriores.

"Las anormalidades de la función hepática Grado 1" incluyen elevaciones en ALT, AST, ALP, o GGT mayores que el ULN y menores o iguales a 2,5 veces el ULN. Las anormalidades de la función hepática Grado 1 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina mayores que ULN y menores que o iguales 1,5 veces al ULN.

"Las anormalidades de la función hepática Grado 2" incluyen elevaciones en transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST), fosfatasa alcalina (ALP), o gama-glutamil transferasa (GGT) mayores de 2,5 veces y menores que o iguales a 5 veces el límite superior de normal (ULN). Las anormalidades de la función hepática Grado 2 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina mayores de 1,5 veces y menores que o iguales a 3 veces el ULN.

"Las anormalidades de la función hepática Grado 3" incluyen elevaciones en ALT, AST, ALP, o GGT mayores de 5 veces y menores que o iguales a 20 veces el ULN. Las anormalidades de la función hepática Grado 3 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina mayores de 3 veces y menores que o iguales a 10 veces el ULN.

"Las anormalidades de la función hepática Grado 4" incluyen elevaciones en ALT, AST, ALP, o GGT mayores de 20 veces el ULN. Las anormalidades de la función hepática Grado 4 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina mayores de 10 el ULN.

La presente descripción proporciona métodos para tratar un paciente que tiene fibrosis pulmonar idiopática y que recibe una dosis objetivo completa de pirfenidona, en donde la dosis objetivo completa es 2400 o 2403 mg de pirfenidona por día. De acuerdo con los métodos, un paciente con la función anormal del hígado administra una segunda dosis de pirfenidona, en donde la segunda dosis es 1600 o 1602 mg de pirfenidona por día hasta que la función hepática está dentro de los límites normales, seguido por administración el paciente la dosis objetivo completa de 2400 o 2403 mg de pirfenidona por día.

La presente descripción también proporciona métodos para el tratamiento de pacientes que exhiben anormalidad Grado 1 en uno o más biomarcadores de la función hepática después de la administración de pirfenidona. El método incluye administrar al paciente pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día o administrar a el paciente pirfenidona en dosis de 1600 mg/día o 1602 mg/día. Preferiblemente, el paciente puede recibir pirfenidona para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. Alternativamente, el paciente puede sufrir de una afección para la cual puede ser benéfica la administración de pirfenidona. Opcionalmente, los pacientes pueden recibir dosis reducidas o tratamiento discontinuo durante un periodo, y luego resume la administración de pirfenidona.

Se contemplan los métodos descritos aquí que incluyen las realizaciones que incluyen cualquier combinación de uno o más de los elementos opcionales adicionales, características, y etapas descritas aquí adicionalmente (que incluye aquellas descritas en los ejemplos), a menos que se indique otra cosa.

Los rangos se pueden expresar aquí como "aproximadamente" o "aproximado" un valor particular y/o a "aproximadamente" o "aproximado" otro valor particular. Cuando se expresa tal un rango, otra realización incluye de un valor particular y/o al otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente," se entenderá que el valor particular forma otra realización.

Se apreciará que la invención proporciona pirfenidona como un medicamento en donde el patrón de administración del medicamento comprende administrar de acuerdo con cualquiera de los métodos de tratamiento descritos aquí.

Se apreciará que la invención proporciona pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona de acuerdo con cualquiera de las regímenes de tratamiento como se describió anteriormente con respecto a los métodos de la invención para administrar pirfenidona a un paciente para tratar fibrosis pulmonar idiopática o a un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona. La pirfenidona se empaca y se presenta para uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona de acuerdo con tales regímenes de tratamiento. La pirfenidona se administra al paciente de acuerdo con los regímenes de tratamiento como se describió anteriormente. El paciente es uno quien ha exhibido biomarcadores anormales de la función hepática después de la administración de pirfenidona como se describe anteriormente con respecto a los métodos de la invención para administrar pirfenidona a un paciente para

tratar fibrosis pulmonar idiopática o a un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona.

En particular, la invención incluye pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona, dicho paciente ha exhibido una anormalidad Grado 1 o Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en donde dicho paciente se administra pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día. Opcionalmente, antes de la administración de pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día, a dicho paciente se administra pirfenidona en dosis menores de 2400 mg/día durante un periodo.

Se apreciará que la invención proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona de acuerdo con cualquiera de los regímenes de tratamiento como se describió anteriormente con respecto a cualquiera de los métodos. Los medicamentos fabricados de acuerdo con este aspecto de la invención son para uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona de acuerdo con tales regímenes de tratamiento. El medicamento así fabricado se administra al paciente de acuerdo con los regímenes de tratamiento como se describió anteriormente. El paciente es uno quien tiene biomarcadores anormales exhibidos de la función hepática después de la administración de pirfenidona como se describió anteriormente con respecto a los métodos de la invención para administrar pirfenidona a un paciente para tratar fibrosis pulmonar idiopática o un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona.

En particular, la invención incluye el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o un paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona, dicho paciente ha exhibido una anormalidad Grado 1 o Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en donde dicho paciente se administra pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día. Opcionalmente, antes de la administración de pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día, dicho paciente se administra pirfenidona en dosis menores de 2400 mg/día durante un periodo.

Con respecto a los aspectos de la invención se relaciona con pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, y con el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, las preferencias expresadas con respecto a las realizaciones preferidas del aspecto de la invención se relaciona con un método para administrar pirfenidona para tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática aplicada en la misma forma. De forma similar, los ejemplos se relacionan con pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, y con el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con

fibrosis pulmonar idiopática, así como también con un método para administrar pirfenidona a un paciente para tratar fibrosis pulmonar idiopática.

EJEMPLOS

- 5 Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Régimen de Dosificación de Pirfenidona

10 Los pacientes empiezan tratamiento de pirfenidona al recibir dosis graduales de pirfenidona durante un periodo de 15 días hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento completo. Específicamente, de los días 1 a 7, a los pacientes se les administra una cápsula de 267 mg de pirfenidona tres veces por día. Durante los días 8 a 14, los pacientes dos cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces por día. A partir del día 15 en adelante, los pacientes se
15 tratan con tres cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces por día. La pirfenidona se administra oralmente, y cada dosis se debe tomar con el alimento. Si el paciente es incapaz de comer, entonces la dosis de pirfenidona se debe tomar con leche o jugo (excluyendo jugo de uva).

20 Se conoce la pirfenidona debido a las reacciones de fotosensibilidad; por lo tanto, a través del periodo de tratamiento, los pacientes deben utilizar bloqueador solar que protege contra por lo menos UV-A con un factor de protección solar (SPF) de 50. Adicionalmente, los
20 pacientes deben utilizar ropa apropiada para minimizar la exposición al sol, y si es posible, evitar otras medicaciones conocidas por originar reacciones de fotosensibilidad.

25 Una vez se alcanza la dosis de mantenimiento completa, la pirfenidona se administra oralmente a los pacientes tres veces por día para proporcionar una dosis diaria de 2403 mg de
25 pirfenidona. Cada una de las tres dosis de 801 mg de pirfenidona incluye tres cápsulas de 267 mg de pirfenidona cada una. Los contenidos de las cápsulas de pirfenidona 267 mg son pirfenidona (82,15%); croscarmelosa de sodio (8,15%); celulosa microcristalina (7,39%); povidina, USP, EP (1,85%); y estearato de magnesio (0,46%).

30 Los pacientes se tratan con pirfenidona durante hasta 72 semanas. Algunos pacientes se tratan más de 72 semanas. En las semanas 2, 4, 6, 12, y cada 12 semanas ($\pm$ 2 semanas) aquí después de durante el periodo de tratamiento, con la excepción de la semana 72 y la visita de terminación del tratamiento, los pacientes se examinan y se recolectan las historias como se
30 detalla en las etapas adelante.

35 1. Se recolecta la historia del paciente por incluir la revisión de eventos adversos (AEs) y efectos adversos severos (SAE), uso de medicaciones concomitantes, uso de oxígeno, hospitalizaciones, exacerbaciones IPF o descompensación respiratoria aguda, y dosificación.

2. Se miden los pacientes que reciben un examen físico, y signos vitales y peso.

40 3. Se evalúa la función pulmonar mediante espirometría antes y después de la administración de broncodilatadores. Se miden la capacidad vital de la fuerza (FVC) y el volumen expiratorio forzado en 1 segundo (FEV1).

24

4. Se desarrollan pruebas de Laboratorio Clínico, que incluyen hematología, químicas del suero, pruebas de embarazo para mujeres fértiles, y urinalisis con examen microscópico.

5. Se administran cuestionarios, que incluyen Cuestionario de Respiración Entrecortada de la Universidad de California en San Diego (UCSD SOBQ), Cuestionario Respiratorio del Hospital de St. George (SGRQ), y el cuestionario de la Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (WHO QOL). Después de la semana 72, solo se obtienen UCSD SOBQ y SGRQ en las visitas programadas en la semana 12.

Adicionalmente, cada 24 semanas partiendo de la Semana 12 (por ejemplo, semanas 12, 36, y 60), se obtienen mediciones de electrocardiograma (ECG). Se obtienen datos ECG antes de administrar broncodilatadores para las mediciones de la prueba de función pulmonar (PFT). En la visita de la semana 36, se obtienen datos farmacocinéticos (PK) para los pacientes seleccionados.

Si un paciente experimenta una elevación Grado 1 o mayor en transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST), o bilirrubina en valores iniciales o después del inicio de la dosificación de pirfenidona hasta y que incluye la semana 6, una prueba de la química sanguínea de seguridad adicional se puede obtener entre las semanas 8 y 10.

Ejemplo 2

Modificación del Régimen de Dosificación de Pirfenidona en respuesta a las Elevaciones de la Prueba de función hepática (LFT) Grado 2

Se tratan pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el curso de tratamiento de pirfenidona, los pacientes que exhiben los resultados de la prueba de la función anormal del hígado son candidatos para la modificación de dosis. Como se describe en el Ejemplo 1, se desarrollan pruebas de la química del suero en los intervalos programados durante el periodo de tratamiento para monitorear varios parámetros, que incluyen los biomarcadores de la función hepática tal como transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gama-glutamyl transferasa (GGT).

Si un paciente experimenta un incremento Grado 2 en uno cualquiera de AST, ALT o bilirrubina, la dosis de pirfenidona se reduce a una cápsula de 267 mg de pirfenidona tres veces por día. Mientras que se recibe la dosis reducida de pirfenidona, el paciente experimenta monitoreo adicional de AST, ALT y bilirrubina. La dosis de pirfenidona reducida se continúa por lo menos hasta que AST, ALT y bilirrubina son todas Grado 1 o dentro de los límites normales (Grado 0). La dosis de pirfenidona reducida se puede administrar durante un periodo después de AST, ALT y la bilirrubina ha alcanzado Grado 1 o Grado 0.

En cualquier momento después de AST, ALT y la bilirrubina ha resuelto una dosis de pirfenidona Grado 0 o Grado 1, se puede volver a escalar en una forma consistente con el grado de dosis inicial, hasta una dosis de 6 cápsulas por día. Después que se ha resuelto AST, ALT y bilirrubina la dosis de pirfenidona Grado 0 o Grado 1, también se puede volver a escalar en forma consistente con el grado de dosis inicial, hasta el máximo de 9 cápsulas por día.

25

Las pruebas de la química del suero se desarrollan opcionalmente en intervalos programados durante el periodo de escalamiento, por ejemplo semanalmente o cada 2 semanas, o cada 3 semanas, o cada mes para monitorear varios parámetros, que incluye biomarcadores de la función hepática tal como transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST),
 5 bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gama-glutamyl transferasa (GGT).

Ejemplo 3

Discontinuación Temporal de la Dosificación de Pirfenidona en respuesta a las Elevaciones de la Prueba de Función hepática Grado 2 (LFT).

10 Se tratan pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el curso del tratamiento de pirfenidona, los pacientes que exhiben los resultados de la prueba de función anormal del hígado son candidatos para la modificación de la dosis. Como se describe en el Ejemplo 1, se desarrollan pruebas de química de suero en intervalos programados durante el periodo de tratamiento para monitorear varios parámetros, que incluye biomarcadores de la
 15 función hepática tal como transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gama-glutamyl transferasa (GGT).

Si un paciente experimenta un incremento Grado 2 en una cualquiera de AST, ALT o bilirrubina, la dosis de pirfenidona se discontinúa. Luego de la discontinuación de la dosis de pirfenidona, el paciente experimenta monitoreo adicional de AST, ALT y bilirrubina. La
 20 dosificación de pirfenidona se discontinúa por lo menos hasta que AST, ALT y bilirrubina son todos Grado 1 o dentro de los límites normales (Grado 0). La dosis de pirfenidona se puede discontinuar durante un periodo después de AST, ALT y la bilirrubina ha alcanzado Grado 1 o Grado 0.

Después que el AST, ALT y bilirrubina se han resuelto a Grado 0 o Grado 1, si el
 25 paciente ha dejado el fármaco durante 14 días o más, la dosis de pirfenidona se vuelve a escalar en una forma consistente con el grado de dosis inicial, hasta una dosis de 6 o 9 cápsulas por día, es decir 1602 mg/día o 2403 mg/día. Alternativamente, después que el AST, ALT y bilirrubina se han resuelto a Grado 0 o Grado 1, la dosis de pirfenidona se vuelve a instituir en una dosis de 6 cápsulas por día, es decir 1602 mg/día, y se vuelve a escalar
 30 después de 1 semana en el máximo de 9 cápsulas por día.

Las pruebas de química de suero se desarrollan opcionalmente en intervalos programados durante el periodo de escalamiento, por ejemplo semanalmente, o cada 2 semanas, o cada mes, para monitorear varios parámetros, que incluye biomarcadores de la función hepática tal como transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST),
 35 bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gama-glutamyl transferasa (GGT).

Ejemplo 4**Modificación del Régimen de Dosificación de Pirfenidona a 2 Cápsulas Tres veces por día en respuesta a Elevaciones de la Prueba función hepática Grado 2 (LFT)**

5 Se tratan pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el curso del tratamiento de pirfenidona, los pacientes que exhiben los resultados de la prueba de función anormal del hígado son candidatos para modificación de dosis. Como se describe en el Ejemplo 1, se desarrollan pruebas de química de suero en intervalos programados durante el periodo de tratamiento para monitorear varios parámetros, que incluyen biomarcadores de la función
10 hepática tal como transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gama-glutamyl transferasa (GGT).

Si un paciente experimenta un incremento Grado 2 en uno cualquiera de AST, ALT o bilirrubina, la dosis de pirfenidona se reduce a dos cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces por día, es decir 1602 mg/día. Mientras que se recibe la dosis reducida de pirfenidona, el
15 paciente experimenta monitoreo adicional de AST, ALT y bilirrubina. La dosis reducida de pirfenidona se continúa por lo menos hasta que AST, ALT y bilirrubina son todas Grado 1 o dentro de los límites normales (Grado 0). La dosis reducida de pirfenidona se puede administrar durante un periodo después que el AST, ALT y bilirrubina han alcanzado Grado 1 o Grado 0.

Después de 1 semana de tratamiento a 1602 mg/día, si el AST, ALT y bilirrubina se han
20 resuelto a Grado 0 o Grado 1, la dosis de pirfenidona se puede volver a escalar al máximo de 9 cápsulas por día, es decir 2403 mg.

Ejemplo 5**No Modificación del Régimen de Dosificación de Pirfenidona en respuesta a Elevaciones
25 de la Prueba de función hepática (LFT) Grado 1 y Grado 2**

Se tratan pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el curso de tratamiento de pirfenidona, algunos pacientes exhiben los resultados de la prueba de función anormal del hígado. Como se describe en el Ejemplo 1, se desarrollan pruebas de química de suero en intervalos programados durante el periodo de tratamiento para monitorear varios
30 parámetros, que incluyen biomarcadores de la función hepática tal como transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST), bilirrubina, fosfato alcalino (ALP), y gama-glutamyl transferasa (GGT).

Si un paciente exhibe un incremento Grado 1 o Grado 2 en uno cualquiera de AST, ALT, o bilirrubina, la dosis de pirfenidona no se reduce para algunos pacientes. El paciente continúa
35 recibiendo la dosis objetivo completa de 2403 mg/día. Mientras que recibe la dosis objetivo completa, el paciente se monitorea para AST, ALT, y los niveles de bilirrubina.

Ejemplo 6**Incidencia de la Anormalidad de la Función hepática y Respuesta del Régimen de Dosificación****5 *Anormalidades Grado 1 en la Función hepática***

En un estudio de 345 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que reciben pirfenidona tres veces por día para una dosis diaria total de 2403 mg/día, 49 pacientes sin valores iniciales de la anormalidad de la función hepática exhiben una elevación Grado 1 en los niveles AST o ALT después de la administración de pirfenidona. De los 49 pacientes, tres pacientes con una elevación de la prueba de la función hepática Grado 1 tienen un evento adverso emergente del tratamiento de AST o ALT incrementado. En un paciente, se reduce una dosis de fármaco de estudio a 1602 mg/día para el resto de la participación del estudio (del Día 51 al Día 602), y la anormalidad AST o ALT Grado 1 regresa a Grado 0. Para el segundo paciente, la dosis del fármaco de estudio se reduce a 1602 mg/día y luego se incrementa a 2403 mg/día para el resto de la participación del estudio, y ALT regresa a Grado 0. El tercer paciente tiene la dosis del fármaco de estudio reducida a 801 mg/día, finalmente se completa el estudio a 1602 mg/día, en cuyo tiempo el ALT regresa a Grado 0. Los pacientes restantes (46 pacientes) no reciben modificación de dosis.

20 *Anormalidades Grado 2 en la Función hepática*

Quince pacientes desarrollan la anormalidad de la prueba de función hepática Grado 2 en los niveles AST y/o ALT después de la administración de pirfenidona de 2403 mg/día. De los quince pacientes, 12 han reportado eventos adversos emergentes del tratamiento de AST o ALT incrementado o hepatitis. Las elevaciones de la prueba de la función hepática para los tres pacientes restantes no se documentan como un evento adverso (discutido adelante).

De los doce pacientes, dos pacientes reciben administración de pirfenidona continúa en la dosis diaria completa de 2403 mg/día. La prueba de la función hepática de un paciente se resuelve a Grado 0. El otro paciente tiene una historia de esteatosis y una anormalidad Grado 1 antes del tratamiento de pirfenidona y experimentan una reducción de dosis por motivos no relacionados (exantema y diarrea), no para las pruebas de la función anormal del hígado, y finaliza el estudio con una elevación Grado 1.

Dos pacientes tienen una reducción de dosis temporal o una discontinuación temporal de pirfenidona, y se vuelven a exponer y se escalan hasta dosis completa. Ellos completan el estudio en la dosis completa de 2403 mg/día con enzimas normales del hígado.

Siete pacientes experimentan una reducción permanente de la dosis de pirfenidona, en algunos casos después de una discontinuación temporal del fármaco; mediante la terminación del estudio, 3 pacientes reciben 801 mg/día y 4 pacientes reciben 1602 mg/día. Con la excepción de un paciente, reexpuesto con una dosis mayor no se intenta con estos pacientes. El paciente que se ha reexpuesto recibe la dosis completa de 2403 mg/día, pero la dosis se reduce después a una recurrencia de la elevación Grado 2 en los niveles ALT. Todos los siete

28

pacientes completan el estudio con la resolución de transaminasas, excepto para un paciente que tiene una elevación Grado 1 en la terminación del estudio.

Un paciente discontinúa el tratamiento debido a las pruebas de función anormal del hígado en los niveles AST y/o ALT. La dosis para este paciente se reduce inicialmente a 1602 mg/día, luego se discontinúa, y luego se resume a 1602 mg/día. Para este paciente, sin embargo, el tratamiento se discontinúa permanentemente debido a una elevación Grado 2 de AST que coincide con una elevación de ALT Grado 3 ALT en las pruebas de función hepática.

De los tres pacientes cuyas elevaciones de prueba de función hepática no se documentan como un evento adverso, uno tiene elevación AST y ALT Grado 1 en valores iniciales, y experimenta elevación Grado 1 de AST en la evaluación documentada final. Este paciente no recibe modificación de dosis después de una elevación Grado 2 en los niveles AST y/o ALT. Un segundo paciente con una elevación de transaminasa Grado 2 tiene tratamiento temporalmente discontinuo para oclusión de arteria cerebral aguda. Los niveles de transaminasa regresan a normales una vez la dosis se escala a 2403 mg/día, y el paciente completa el estudio en dosis completa con transaminasas normales. El tercer paciente no tiene anomalías de prueba de función hepática aunque sigue en tratamiento hasta el día 422, entonces el paciente experimenta una elevación AST Grado 2 y ALT Grado 1 con falla respiratoria debido a IPF. El fármaco de estudio se discontinúa el mismo día por falla respiratoria. El paciente se hospitaliza el día 434 y muere el día 439 debido a falla respiratoria.

Anormalidades Grado 3 en la Función hepática

Cuatro pacientes desarrollan anomalía de la función hepática Grado 3 en niveles AST y/o ALT después de la administración de pirfenidona, todos los cuales tienen un evento adverso emergente del tratamiento de AST y/o ALT incrementado. Dos de los cuatro pacientes discontinúan el fármaco del estudio para las pruebas de función elevada del hígado. En ambos casos, las anomalías no se han resuelto, con anomalías Grado 2 y Grado 3 finalmente documentadas. Los dos otros pacientes tienen anomalías Grado 1 en la detección y/o valores iniciales. Un paciente suspendió el trasplante de pulmón en cuyo tiempo los valores finalmente documentados muestran una anomalía Grado 1. El otro paciente interrumpe el fármaco de estudio (decisión del investigador), y posteriormente discontinúa el fármaco de estudio (decisión del patrocinador). Las elevaciones AST y ALT se han normalizado en el último valor documentado.

La descripción anterior se da solo para claridad de entendimiento, y no se debe entender como limitaciones innecesarias, como modificaciones dentro del alcance de la invención que pueden ser evidentes para aquellas personas medianamente expertas en la técnica. Aunque se han descrito métodos con referencia a realizaciones particulares, una persona medianamente experta en la técnica apreciará fácilmente que se pueden utilizar otras formas para desarrollar los actos asociados con los métodos.

Todas las patentes, publicaciones y referencias citadas aquí se incorporan completamente aquí como referencia. En el caso de conflicto entre la presente descripción y las patentes, publicaciones y referencias incorporadas, la presente descripción debe controlar.

REIVINDICACIONES

1. Un método de administración de pirfenidona para tratar un paciente que se beneficiará de dicha administración de pirfenidona, opcionalmente un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), dicho paciente habiendo exhibido una anormalidad Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática después de la administración de pirfenidona, que comprende (a) administrar a dicho paciente pirfenidona en dosis de al menos 1600 mg/día o 1602 mg/día.

2. Un método según la reivindicación 1, que comprende (a) administrar a dicho paciente pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día.

3. Un método según una de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende adicionalmente, antes de la etapa (a), administrar a dicho paciente pirfenidona en dosis menores de 2400 mg/día durante un periodo de tiempo.

4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde antes de la etapa (a) la pirfenidona es discontinua hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente, antes de la etapa (a), administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1- 5, que comprende adicionalmente, antes de la etapa (a), administrar aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, seguido por administración de aproximadamente 1600 mg/día ó 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende adicionalmente, antes de la etapa (a), hacer discontinua la pirfenidona durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la pirfenidona se administra tres veces por día con el alimento.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo formado por transaminasa alanina, transaminasa aspartato, y bilirrubina.

10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende adicionalmente la etapa de medir uno o más biomarcadores de la función hepática.

30

11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática son transaminasa alanina y transaminasa aspartato.

12. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente que se beneficiará de la administración de pirfenidona, opcionalmente un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), dicho paciente habiendo exhibido una anormalidad Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en donde (a) dicho paciente se administra pirfenidona en dosis de 2400 mg/día ó 2403 mg/día.

13. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con la reivindicación 11, en donde, antes de la etapa (a), a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis menores de 2400 mg/día durante un periodo de tiempo.

14. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en donde, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente es discontinua durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

15. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde, antes de la etapa (a), aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona se le administra al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

16. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde, antes de la etapa (a), aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona se le administra al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y luego aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona se le administra al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

17. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-15, en donde, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona se hace discontinua durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y luego aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona se le administra durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y luego aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona se le administra durante un periodo de tiempo, opcionalmente

aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

5 **18.** Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-16, en donde la pirfenidona se administra tres veces por día con el alimento.

19. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-17, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste de transaminasa alanina, transaminasa aspartato, y bilirrubina.

10 **20.** Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-18 que comprende adicionalmente medir uno o más biomarcadores de la función hepática.

21. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-19, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática son transaminasa alanina y transaminasa aspartato.

15 **22.** Uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente que se beneficiará de la administración de pirfenidona, opcionalmente un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), dicho paciente habiendo exhibido una anormalidad Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en donde (a) a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día.

20 **23.** Uso según la reivindicación 21, en donde, antes de la etapa (a), a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis menores de 2400 mg/día durante un periodo.

25 **24.** Uso según la reivindicación 21 ó 22, en donde, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente se hace discontinua durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

30 **25.** Uso según cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde, antes de la etapa (a), aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona se le administra al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

35 **26.** Uso según cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en donde, antes de la etapa (a), aproximadamente 800 mg/día ó 801 mg/día de pirfenidona se le administra al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y luego aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona se le administra al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

27. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 21-25, en donde, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona se hace discontinua durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y luego aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona se le administra durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales, y luego aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona se le administra durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

28. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en donde la pirfenidona se administra tres veces por día con el alimento.

29. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 21-27, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste de transaminasa alanina, transaminasa aspartato, y bilirrubina.

30. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 21-28 que comprende adicionalmente medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la administración de pirfenidona.

31. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 21-29, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática son transaminasa alanina y transaminasa aspartato.

32. El método según la reivindicación 1, en donde, antes de la etapa (a), a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis menores de 1600 mg/día durante un periodo de tiempo.

33. El método según la reivindicación 1 ó 32, en donde, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente se hace discontinua durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

34. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 32-33, en donde, antes de la etapa (a), aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona se le administra al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

35. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 32-34, en donde la pirfenidona se administra tres veces por día con el alimento.

36. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 32-35, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste de transaminasa alanina, transaminasa aspartato, y bilirrubina.

33

37. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 32-36 que comprende adicionalmente medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la administración de pirfenidona.

38. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 32-37, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática son transaminasa alanina y transaminasa aspartato.

39. Pirfenidona para el tratamiento de un paciente que se beneficiará de la administración de pirfenidona, opcionalmente un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), dicho paciente habiendo exhibido una anormalidad Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en donde (a) a dicho paciente se administra pirfenidona en dosis de al menos 1600 mg/día ó 1602 mg/día.

40. Pirfenidona para el tratamiento de un paciente según la reivindicación 39, en donde, antes de la etapa (a), a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis menores de 1600 mg/día durante un periodo.

41. Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente según la reivindicación 39 ó 40, en donde, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente se hace discontinua durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

42. Pirfenidona para el tratamiento de un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 39-41, en donde, antes de la etapa (a), aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona se le administran al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

43. Pirfenidona para el tratamiento de un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 39-42, en donde la pirfenidona se administra tres veces por día con el alimento.

44. Pirfenidona para el tratamiento de un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 39-43, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste de transaminasa alanina, transaminasa aspartato, y bilirrubina.

45. Pirfenidona para el tratamiento de un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 39-44 que comprende adicionalmente medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la administración de pirfenidona.

46. Pirfenidona para el tratamiento de un paciente según cualquiera de las reivindicaciones 39-45, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática son transaminasa alanina y transaminasa aspartato.

47. Uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente que se beneficiará de la administración de pirfenidona, opcionalmente un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), dicho paciente habiendo exhibido una anormalidad Grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en donde (a) a dicho paciente se administra pirfenidona en dosis de al menos 1600 mg/día ó 1602 mg/día.

48. El uso según la reivindicación 47, en donde, antes de la etapa (a), a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis menores de 1600 mg/día durante un periodo de tiempo.

49. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 47 ó 48, en donde, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente se hace discontinua durante un periodo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

50. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 47-49, en donde, antes de la etapa (a), aproximadamente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona se le administra al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de límites normales.

51. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 47-50, en donde la pirfenidona se administra tres veces por día con el alimento.

52. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 47-51, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste de transaminasa alanina, transaminasa aspartato, y bilirrubina.

53. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 47-52 que comprende adicionalmente medir uno o más biomarcadores de la función hepática durante la administración de pirfenidona.

54. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 47-53, en donde dichos uno o más biomarcadores de la función hepática son transaminasa alanina y transaminasa aspartato.

55. El método o uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona sufre de una afección seleccionada del grupo que consiste de fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedades de pulmón autoinmunes, hipertrofia benigna de próstata, infarto del miocardio o coronario, fibrilación atrial, infarto cerebral, fibrosis del miocardio, fibrosis musculoesquelética, adhesiones post-quirúrgicas, cirrosis del hígado, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, escleroderma, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética, lesiones de la piel, y fibrosis de nodo linfático asociada con VIH.

35

56. El método o uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el paciente quien se beneficiará de la administración de pirfenidona sufre de una afección seleccionada del grupo que consiste de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis pulmonar inflamatoria (IPF), artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, gota, sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de dolor miofacial (MPS), Shigelosis, asma, síndrome de distensión respiratoria de adulto, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, soriasis, eczema, colitis ulcerativa, nefritis glomerular, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, enfermedad de Ormond, gastritis autoinmune, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, fibrosis pancreática, hepatitis activa crónica, enfermedad renal crónica y agua, fibrosis renal, síndrome irritable del intestino, piresis, reestenosis, malaria cerebral, apoplejía y lesión isquémica, trauma neutro, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, dolor crónico y agudo, alergias, hipertrofia cardíaca, falla de corazón crónica, síndrome coronario agudo, caquexia, malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, síndrome de Reiter, sinovitis agudo, degeneración del músculo, bursitis; tendinitis, tenosinovitis, hernia, ruptura, o síndrome de disco intervertebral procolapsado, osteopetrosis, trombosis, silicosis, sarcosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, cáncer, rechazo de injerto-versus-anfitrión; y enfermedades auto-inmunes, SIDA, Herpes Zoster, Herpes Simplex I o II, virus de influenza, Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), citomegalovirus, y diabetes mellitus.

(43) International Publication Date
14 May 2010 (14.05.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/054294 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4412 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/063702

(22) International Filing Date:
9 November 2009 (09.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/113,107 10 November 2008 (10.11.2008) US
12/428,393 22 April 2009 (22.04.2009) US
12/488,228 19 June 2009 (19.06.2009) US
61/228,943 27 July 2009 (27.07.2009) US
12/553,292 3 September 2009 (03.09.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **INTERMUNE, INC.** [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005-1021 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BRADFORD, Williamson, Ziegler** [US/US]; PO Box 566, Ross, CA 94957 (US). **SZWARCBERG, Javier** [AR/US]; 2173 Bunker Hill Drive, San Mateo, CA 94402 (US).

(74) Agents: **VAN DYCK, Pooja et al.**; Marshall, Gerstein & Boran LLP, 233 S. Wacker Drive, Suite 6300, Sears Tower, Chicago, IL 60606-6357 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2010/054294 A1

(54) Title: **PIRFENIDONE TREATMENT FOR PATIENTS WITH ATYPICAL LIVER FUNCTION**

(57) Abstract: Methods are provided for administering pirfenidone to a patient that has exhibited abnormal biomarkers of liver function in response to pirfenidone administration. The methods include administering to a patient pirfenidone at doses lower than the full target dosage for a time period, followed by administering to the patient pirfenidone at the full target dosage. The methods also include administering pirfenidone at the full target dose with no reduction and administering permanently reduced doses of pirfenidone.

37



No. 11-052726- -00000-0000

Fecha: 2011-04-29 15:18:22
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 37

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE L

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	11 52726
	Solicitud internacional	PCT/US2009/63702
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

010917

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

Radicación No.: 11 52726



CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL 2011
adpall