



No. 11-052726-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-15 16:52:27

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 40

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 11-052.726A

54. TITULO: TRATAMIENTO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA ATÍPICA QUE HAN EXHIBIDO UNA ANORMALIDAD DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA GRADO 2

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/4412

71. SOLICITANTE: INTERMUNE, INC.

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



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

**FORMULARIO ÚNICO DE SOL
PCT
ENTRADA EN FASE**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-15 16:52:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

SOLICITUD I

1

☒

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

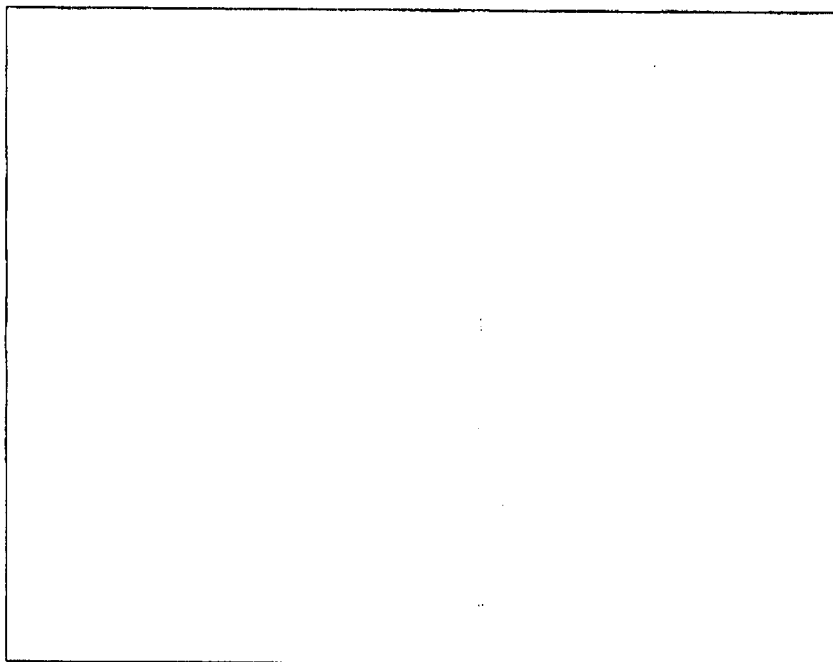
Fecha 15 de abril de 2011

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita 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 deposito 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).

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

4

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. RENTISTICO	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: **CIENTOS 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 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-15 16:52:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

3

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: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:29

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. LUNDIARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				<u>\$728.000.00</u>

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-15 16:52:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

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 Cell Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 18:08:28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0036027
		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: 2011-04-28 15:18:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-15 16:52:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

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
CONSIGNACIÓN	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052726-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-15 16:52:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

6

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 Cnll Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:08:38

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Registro de Diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

INTERMUNE, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	3280 Bayshore Boulevard Brisbane,	California 94005-1021,



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA

Apellidos y Nombre

C.C. 41.654.882

Documento de identificación

20824 CSJ

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clarkemodet@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

P-3651

000003

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente

11-052.726A

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No.

Fecha

6. Anexos

☐
☐
☐
☐
☐

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

Número de documento que ordena la comisión o fusión o división

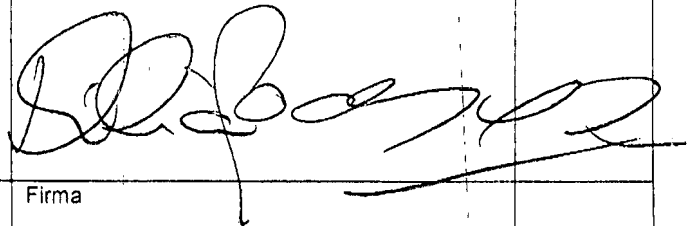
Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Nombre y apellidos



Firma

C.C. 41.654.882

Tarjeta Profesional 20824 CSJ

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

11-052.726A

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL 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
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
TRATAMIENTO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA ATÍPICA QUE HAN EXHIBIDO UNA ANORMALIDAD DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA GRADO 2			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/4412		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
INTERMUNE, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 3280 Bayshore Boulevard Brisbane, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: California 94005-1021, LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BRADFORD,		Williamson, Ziegler	Estadounidense
2. SZWARCBERG,		Javier	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO PAÍS RESIDENCIA
1. PO Box 566		Ross,	California 94957, Estados Unidos de América
2. 2173 Bunker Hill Drive,		San Mateo,	California 94402, Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 - 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO	
PAÍS	Colombia	ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA AAA/MM/DD
1.Estados Unidos de América		US	61/113.107 2008/11/10
2.Estados Unidos de América		US	12/428.393 2009/04/22
3.Estados Unidos de América		US	12/488.228 2009/06/19
4.Estados Unidos de América		US	61/228.943 2009/07/27
5.Estados Unidos de América		US	12/553.292 2009/09/03

000004

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS																																							
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.																																								
☐ SI ☐ NO																																								
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.																																								
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES																																							
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.																																								
☐ SI ☐ NO																																								
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.																																								
13	REDUCCIÓN DE TASAS																																							
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.																																								
☐ SI ☐ NO																																								
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.																																								
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐																																								
Universidades públicas o privadas ☐																																								
Entidades sin ánimo de lucro ☐																																								
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos																																								
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO																																							
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.																																								
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-009069 // 13-009071 Fecha 30/01/2013 30/01/2013																																						
16	FIRMA DEL APODERADO																																							
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ																																								
17	ANEXOS																																							
<table><tr><td>Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano</td><td>Documentación Jurídica</td></tr><tr><td>1. ☒ Descripción N° de folios: 22</td><td>9. ☐ Poderes, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 12</td><td>10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.</td></tr><tr><td>3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:</td><td>11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>4. ☒ Resumen.</td><td>12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.</td><td>13. Reducción de tasas</td></tr><tr><td>6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.</td><td>Micro, pequeñas o medianas empresas</td></tr><tr><td>7. ☐ Arte final 12 x 12.</td><td>☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.</td></tr><tr><td>8. ☐ Anexo formato digital.</td><td>☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.</td></tr><tr><td></td><td>Universidades públicas o privadas</td></tr><tr><td></td><td>☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación</td></tr><tr><td></td><td>Entidades sin ánimo de lucro</td></tr><tr><td></td><td>☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.</td></tr><tr><td></td><td>☐ Hoja de información complementaria.</td></tr><tr><td></td><td>☐ Otros, especificar</td></tr><tr><td></td><td>14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.</td></tr><tr><td></td><td>15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</td></tr><tr><td></td><td>16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</td></tr><tr><td></td><td>17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</td></tr></table>			Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano	Documentación Jurídica	1. ☒ Descripción N° de folios: 22	9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 12	10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:	11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	4. ☒ Resumen.	12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.	13. Reducción de tasas	6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.	Micro, pequeñas o medianas empresas	7. ☐ Arte final 12 x 12.	☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	8. ☐ Anexo formato digital.	☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		Universidades públicas o privadas		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		Entidades sin ánimo de lucro		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		☐ Hoja de información complementaria.		☐ Otros, especificar		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano	Documentación Jurídica																																							
1. ☒ Descripción N° de folios: 22	9. ☐ Poderes, si fuera el caso.																																							
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 12	10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.																																							
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:	11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.																																							
4. ☒ Resumen.	12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.																																							
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.	13. Reducción de tasas																																							
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.	Micro, pequeñas o medianas empresas																																							
7. ☐ Arte final 12 x 12.	☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.																																							
8. ☐ Anexo formato digital.	☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.																																							
	Universidades públicas o privadas																																							
	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación																																							
	Entidades sin ánimo de lucro																																							
	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.																																							
	☐ Hoja de información complementaria.																																							
	☐ Otros, especificar																																							
	14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.																																							
	15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.																																							
	16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.																																							
	17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.																																							

12

1

**TRATAMIENTO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES CON FUNCIÓN
HEPÁTICA ATÍPICA QUE HAN EXHIBIDO UNA ANORMALIDAD DE LA FUNCIÓN
HEPÁTICA GRADO 2**

5 **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
10 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.

15 **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
20 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.
25 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
30 dificultad respiratoria, anomalías 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
35 159:1061-1069, 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
40 chronic fibrosis pulmonar." Internal Medicine 41:1118-1123, 2002). Durante el tratamiento, no

00000005

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

000000006

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).

10 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 15 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 20 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, 25 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 30 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 35 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 40 mg/día, o 1600 o 1602 mg/día. En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra a un

00000007

paciente que exhibe una anormalidad 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 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 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 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, 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 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, 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 anormalidad 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).

000005008

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

00000009

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

008068 11

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; tendinitis;
 tenosinovitis; síndrome de hernia discal; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcosis pulmonar;
 enfermedades de resorcpción 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 endoperóxido 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,

00000012

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

00000013

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

000000014

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

000002015

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 gama-glutamyl transferasa (GGT).

00000016

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

0000017

		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 anomalía 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

000000019

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

000013020

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 administran 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).

- 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
- 20 contra por lo menos UV-A con un factor de protección solar (SPF) de 50. Adicionalmente, los pacientes deben utilizar ropa apropiada para minimizar la exposición al sol, y si es posible, evitar otras medicaciones conocidas por originar reacciones de fotosensibilidad.

- 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%).

- Los pacientes se tratan con pirfenidona durante hasta 72 semanas. Algunos pacientes
- 30 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 detalla en las etapas adelante.

1. Se recolecta la historia del paciente por incluir la revisión de eventos adversos (AEs) y
- 35 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.

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
- 40 volumen expiratorio forzado en 1 segundo (FEV1).

000000021

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.

000019022

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), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gama-glutamil 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).

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 función hepática tal como transaminasa alanina (ALT), transaminasa aspartato (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gama-glutamil 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 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 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 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), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gama-glutamil transferasa (GGT).

000000023

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 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.

000000 24

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).

25 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
30 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
35 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

000000025

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 anormalidades 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 anormalidad de la función hepática Grado 3 en niveles AST y/o ALT después de la administración de pirfenidona, todos los quienes tiene 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 anormalidades no se han resuelto, con anormalidades Grado 2 y Grado 3 finalmente documentadas. Los dos otros pacientes tienen anormalidades 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 anormalidad 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.

000023-11

23
REIVINDICACIONES

1. La Pirfenidona para uso en el tratamiento de un paciente quien se beneficiaria de la administración de la pirfenidona, dicho paciente debe haber mostrado una anomalía Grado 2 en una o ambas de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST), después de la administración de la pirfenidona, en el que (a) a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis de al menos 1600 mg/día.

2. El uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente quien se beneficiaria de la administración de la pirfenidona, dicho paciente debe haber mostrado una anomalía Grado 2 en una o ambas de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST), después de la administración de la pirfenidona, en el que (a) a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis de al menos 1600 mg/día.

3. Un método de administración de pirfenidona para tratar un paciente quien se beneficiaria de la administración de la pirfenidona, dicho paciente debe haber mostrado una anomalía Grado 2 en una o ambas de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST), después de la administración de la pirfenidona, en el que (a) a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis de al menos 1600 mg/día.

4. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde (a) a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis de 2200 a 2600 mg/día, o a dicho paciente se le administra pirfenidona en una dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día.

5. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde, antes de la etapa (a), a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis menores de 1600 mg/día por un periodo de tiempo o a dicho paciente se le administra pirfenidona en dosis menores de 2400 mg/día por un periodo de tiempo.

6. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde, antes de la etapa (a), se discontinúa la administración de pirfenidona al paciente por un periodo de tiempo, opcionalmente por cerca de una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de los límites normales.

7. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde, antes de la etapa (a), se discontinúa la administración de pirfenidona al paciente por un periodo de tiempo, opcionalmente por cerca de una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de los límites normales, se administran al paciente 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante un primer periodo de tiempo, opcionalmente por cerca de una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática

000000027

estén dentro de los límites normales, y opcionalmente se administran 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona al paciente por un segundo periodo de tiempo que sigue al primer periodo, opcionalmente una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de los límites normales.

5

8. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde, antes de la etapa previa (a), se administran al paciente 600-1000 mg/día de pirfenidona por un periodo de tiempo, opcionalmente por cerca de una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de los límites normales.

10

9. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la pirfenidona se administra tres veces por día con la comida.

15

10. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el paciente quien se beneficiaría de la administración de la pirfenidona sufre de una condición de fibrosis.

20

11. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el paciente quien se beneficiaría de la administración de la pirfenidona sufre de una condición seleccionada del grupo que consiste de fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedades autoinmunes del pulmón, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o del miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis del músculo esquelético, adhesiones post-quirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética, lesiones de la piel, fibrosis de nodo linfático asociada con el VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, gota, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis por gramnegativos, síndrome de choque tóxico, síndrome de dolor miofacial (MPS), shigelosis, asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, psoriasis, eccema, colitis ulcerosa, nefritis glomerular, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, enfermedad de Ormond, gastritis autoinmune, miastenia grave, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, fibrosis pancreática, hepatitis activa crónica, enfermedad renal aguda y crónica, fibrosis renal, síndrome del intestino irritable, piresis, restenosis, malaria cerebral, lesión y apoplejía isquémica, trauma neural, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, dolor agudo y crónico, alergias, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, síndrome coronario agudo, caquexia, malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, síndrome de Reiter, sinovitis aguda, degeneración muscular, bursitis, tendinitis, tenosinovitis, hernia, rotura, o síndrome del disco intervertebral prolapsado, osteopetrosis, trombosis, silicosis, sarcosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, cáncer, reacción del injerto

40

000025

12. La pirfenidona, el método o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente ha mostrado un nivel anormal de alanina transaminasa y/o aspartato transaminasa, después de la administración de la pirfenidona, y en el que el nivel anormal es mayor 2.5-veces y menor que o igual a 5-veces el límite superior de lo normal.

0000067210

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.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(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 & Borun 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))

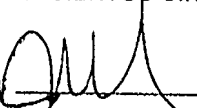


WO 2010/054294 A1

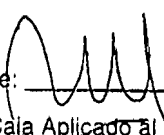
0000231

(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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 009069	
				Bogotá D.C., Enero 30 de 2013 - 09:46:15	
RECIBIDO DE : CLARKE MODET				NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1180	08/01/2013		124.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1213	08/01/2013		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1224	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1225	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1226	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1227	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1228	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3952	15/01/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3953	15/01/2013		530.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE		450.000.00	450.000.00	
			===== \$450.000.00 =====		
SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA COF			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____			No. 11-052726- -00005-0000		
			Fecha: 2013-01-31 15:11:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Evé: 378 FASENACIONALI		
			Act. 523 RESPUESTA Follos: 33		
000000032					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 30 de 2013 - 09:46:41					

40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 009071	
				Bogotá D.C., Enero 30 de 2013 - 09:46:15	
RECIBIDO DE : CLARKE MODET				NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1180	08/01/2013		124.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1213	08/01/2013		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1224	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1225	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1226	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1227	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1228	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3952	15/01/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3953	15/01/2013		530.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
2 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC		30.000.00	60.000.00	
				=====	
SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 11-052726- -00005-0000					
Fecha: 2013-01-31 15:11:42 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act: 523 RESPUESTA Follos: 33					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 30 de 2013 - 09:46:41					