



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

PCT

08-29322

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACION DE CAPSULA DE PIRFENIDONA Y EXCIPIENTES FARMACEUTICAMENTE
ACEPTABLE.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

INTERMUNE, INC.

DOMICILIO

BRISBANE, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

DILIA RODRIGUEZ DE D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS



No. 08-029322- -00000-0000

Fecha: 2008-03-25 16:14:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evá: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1 ☒ **Patente de Invención** ☐ **Patente Modelo de Utilidad.**

☒ **Capítulo I** ☐ **Capítulo II**

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **INTERMUNE, INC.**

Dirección: 3380 Bayshore Boulevard, Brisbane,
California 94005, Estados Unidos de América
Nacionalidad o domicilio: Brisbane, California,
Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: California, Estados Unidos
de América

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
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

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número **41.654.882**
TP **20824 CSJ**

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/037057 Fecha 22 de septiembre de 2006.

Publicación Internacional No. WO 2007/038315 A2 Fecha 05 de abril de 2007

6 **Título (54)** FORMULACIÓN DE CÁPSULA DE PIRFENIDONA Y EXCIPIENTES
FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE.

7 **Clasificación Internacional (51)** No clasificada

AG1 K 9/16 // 9/48 // 9/28
A 61 K 31/4412 AG1 P 17/02

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

22 de septiembre de
2006

(31) Número de Solicitud

60/720,257

9 **Comprobante de pago No.** 08 - 22,384

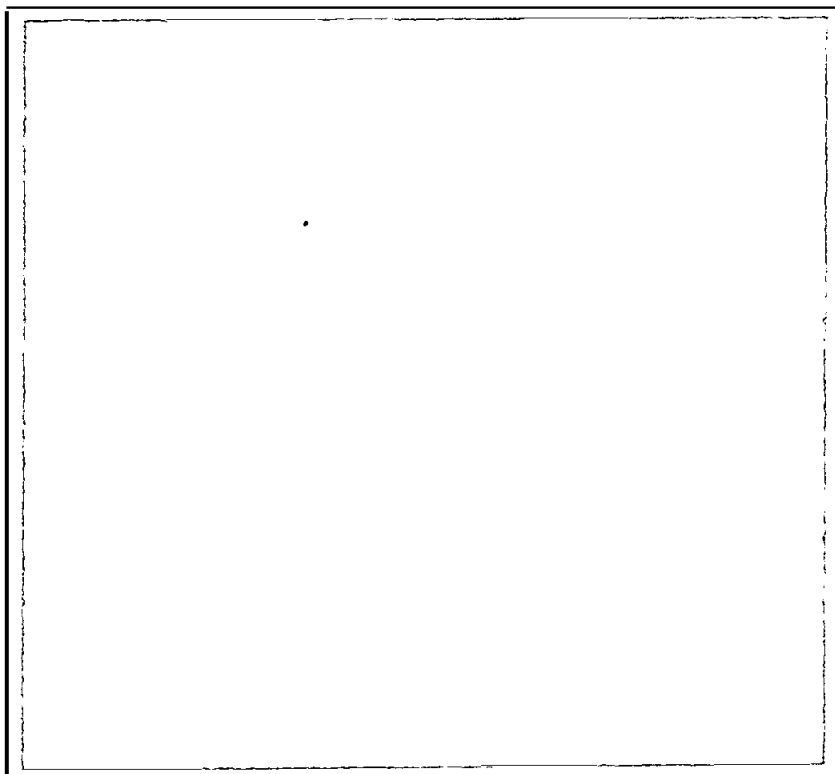
Fecha 13 de marzo de 2008

11

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 fuese 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 (IPER)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ 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

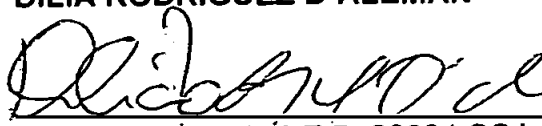
12 FIGURA CARACTERISTICA



13 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

As.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 22,384.
FECHA : MARZO 13 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029322-00000-0000

Fecha: 2008-03-25 16:14:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661311	13/03/2008	24,030,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **RADHAKRISHNAN, Ramachandran**
(40623 Palatino Street, Fremont, California 94539, Estados Unidos de América);
- 2.) **VLADYKA, Ronald**
(15 Norfolk Road, Somerset, New Jersey 08873, Estados Unidos de América);
- 3.) **SULTZBAUGH, Kenneth**
(1341 Tilton Road, Bridge Water, New Jersey 08807, Estados Unidos de América).

P. 1025

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08/050 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido de conformidad con el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0045 expedido por la Universidad Nacional de Colombia, por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizado por el Ministerio del Interior y de Justicia, por resolución número 718 de 2003.

(Se traduce poder otorgado por la compañía INTERMUNE, INC., firmado por John Bendrick, con fecha Enero 7, 2008, certificado notarial y Apostilla No. C08TJ10701, escritos en inglés.)

Clarke, Modet & Co.

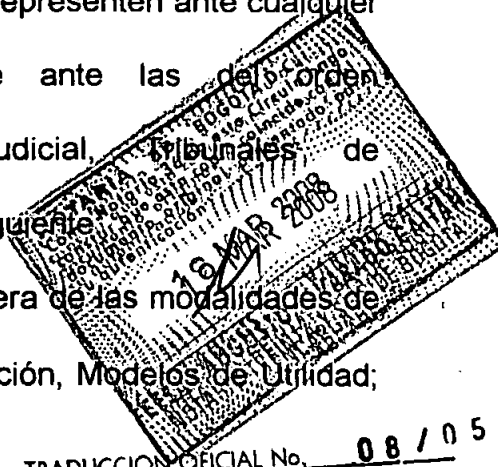
COLOMBIA

(Dirección en español)

PODER

Yo (nosotros) el (los) suscrito(s), John Bendrick, representante(s) legal(es) de INTERMUNE, INC., sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 3280 Bayshore Blvd., Brisbane CA, Estados Unidos de América, por el presente por el presente confiero (conferimos) poder especial a favor de a DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN, identificada con cédula de ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá y Tarjeta Profesional 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, identificada con Tarjeta Profesional 36448 y cédula de ciudadanía No 40.017.374 de Tunja, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre de la otorgante la representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a la siguiente:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualesquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: Patentes de Invención, Modelos de Utilidad;



TRADUCCION OFICIAL No. 08 / 050
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

Diseños Industriales, variedades vegetales, Marcas, Lemas, Nombres y Enseñas Comerciales y Denominaciones de Origen; así como sus renovaciones, prórrogas, traspasos, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

2) Solicitar, tramitar, obtener, y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

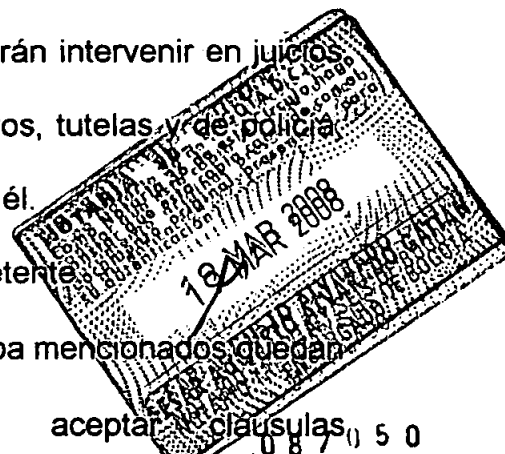
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, cesiones, traspasos, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reivindicaciones, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía acciones o juicios promovidos por el mandante o contra él.

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan

facultados para: conciliar, cancelar, transigir, aceptar, cláusulas (1) 5 0



TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO _____
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

compromisorias, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

8) Así mismo facultamos a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en Brisbane CA, Estados Unidos de América, hoy día 7 de Enero, 2008.

Por: (Firmado) Ilegible

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es una SOCIEDAD)

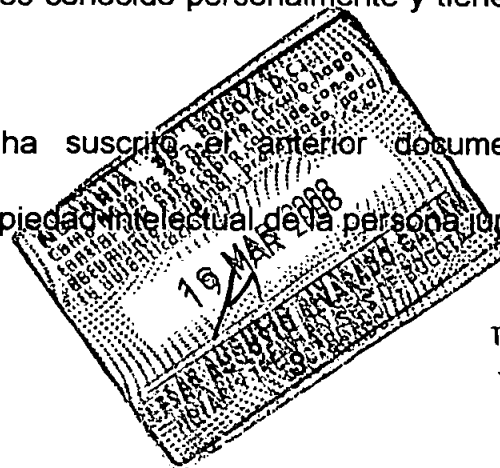
(Poderes otorgados en El Salvador, México, Estados Unidos de América y Venezuela)

Expedido hoy día 7 de Enero, 2008, el suscrito Notario CERTIFICA que:

1). John Bendrick, (nombre de quien firma el poder), mayor de edad y domiciliado en Belmont, CA, Estados Unidos de América, suscribió el anterior documento.

2) El otorgante le es conocido personalmente y tiene capacidad para firmar el documento.

3) El otorgante ha suscrito el anterior documento en su calidad de Vicepresidente Propiedad Intelectual de la persona jurídica INTERMUNE, INC.



TRADUCCION OFICIAL No. 08 / 050
JUAN PABLO RIVERA ACQUERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 710 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

- 4) La mencionada persona jurídica con domicilio comercial en Brisbane, CA, Estados Unidos de América, está debidamente constituida, tiene actualmente existencia legal y el fin para el cual se otorga este poder se encuentra dentro de su objeto social.
- 5) El otorgante tiene en efecto la capacidad referida y su representación es legal y está autorizado para otorgar este poder.
- 6) Fundamento las certificaciones 3), 4) y 5) en los documentos auténticos que para tal fin me fueron exhibidos.

(Firmado) CAROLYN C. TANG, Notario Público

Nota: El Consulado de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia de: 1) la existencia legal de la sociedad, 2) que cumple actualmente con su objeto social, y 3) que la persona o personas que otorgan este poder están facultadas para hacerlo. El Cónsul también certificará que los tuvo a la vista los documentos que prueban y acreditan tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CÓNSUL DE COLOMBIA A O POR APOSTILLA

(Sello Notarial a tinta: SELLO OFICIAL, CAROLYN C. TANG, Comisión # 1577517, Notario Público –California, Condado de San Mateo, Mi comisión vence Mayo 9, 2009)



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08 / 05 0
JUAN F. AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
REC. 110 DE MAYO 2008
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito, certifico que adjunto se encuentra una copia verdadera y correcta de un Poder firmado por John Bendrick a nombre de InterMune, Inc. en relación con la fase nacional de solicitud de patente en Colombia.

Por: Andrea Engel

Fecha: Enero 8, 2008.

Suscrito y juramentado ante mí hoy día 8 de Enero, 2008.

(Firmado) Mary T Vlasak NOTARIO PÚBLICO

(Sello notarial a tinta: SELLO OFICIAL, MARY T VLASAK, Notario Público – Estado de Illinois, Mi comisión vence 10/09/09)

ESTADO DE ILLINOIS

SECRETARIA DE ESTADO

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

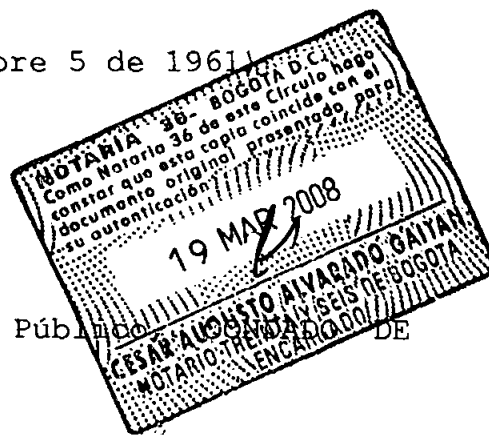
1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido firmado por MARY T VLASAK

3. Obrando en calidad de Notario Público
WILL.

4. Lleva el sello/estampilla del ESTADO DE ILLINOIS



CERTIFICADA

5. En Chicago, Illinois
6. Hoy 9 de Enero, 2008
7. Por El Secretario de Estado del Estado de Illinois,
8. Número **C08TJ10701**
9. Sello / Estampilla (Sello Redondo en Relieve del Estado de Illinois)
10. Firma (Firmado)
JESSE WHITE
SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE ILLINOIS

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, Febrero 4, 2008.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2008 JAN -4 P 12:39

JEFE DE LEYALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

RECEBIDO DE
ELACIONES
EXTERIORES

005713

en Pablo Aguilera
JEFE DE LEYALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 0810701
JUAN PABLO FID. AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 719 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
- This public document
2. has been signed by MARY T. VLASAK
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, WILL COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois
6. JANUARY 09, 2008
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. C08TJ10701
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUIRRE
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 718 De M. I. U.
DEL MAR. 14 DE 2007

COLUMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

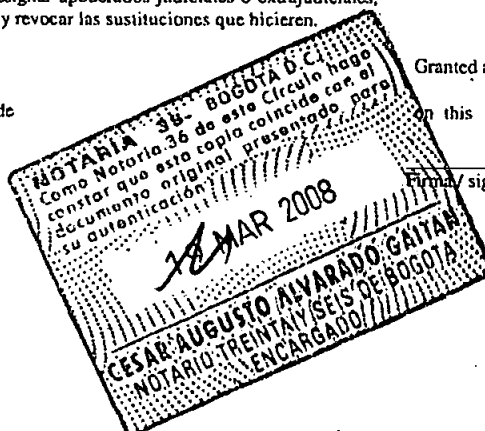
por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de



POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled at

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this day of

of

Signature

TRADUCCION OFICIAL No.
JUAN
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 118 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUST

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente
constituida, que tiene actualmente
existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este
poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que
esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque
he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe
autenticar la firma del Notario Público.

**CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es
INDIVIDUO)**

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está
legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe
autenticar la firma del Notario Público.

Para todas las demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante
quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia
1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce
actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que
otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando
constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten
tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN _____
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 07 day of JANUARY, 2008
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. JOHN BENDRICK
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled
in BEAUMONT, CA, USA set his hand on
the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to
execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity
of VP, INTERNATIONAL PROPERTY
of the juridical person INTERLINE, INC.

4. The mentioned juridical person with place of business
in BOISDANE, CA, USA
is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for
which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate
purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her
representation is legal and that he/she is empowered to grant this power
of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents
which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary
Public.

**NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an
INDIVIDUALS)**

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

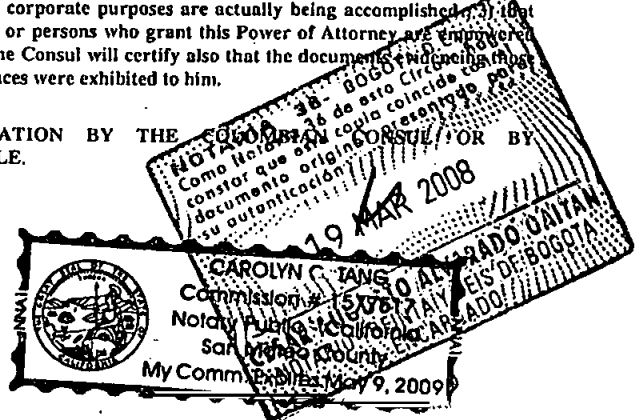
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing
document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal
capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary
Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted
must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation,
2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that
the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered
to do it. The Consul will certify also that the documents and evidence that
circumstances were exhibited to him.

**LEGALIZATION BY THE CONSUL OF COLOMBIA OR BY
APOSTILLE.**



NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned, certify that the attached is a true and correct copy of a Power of Attorney signed by John Bendrick on behalf of InterMune, Inc. in connection with a Colombian national phase patent application.

By:

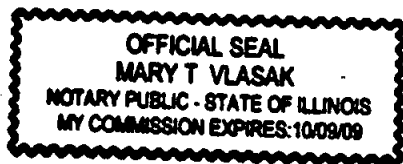
Andrea Engel

Date:

January 8, 2008

Subscribed and sworn to before me
this 8th day of January, 2008.

Mary T. Vlasak
NOTARY PUBLIC
[SEAL]



TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO FLORENTIN AGUIRRE
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
REC. 110 DE MARZO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 April 2007 (05.04.2007)

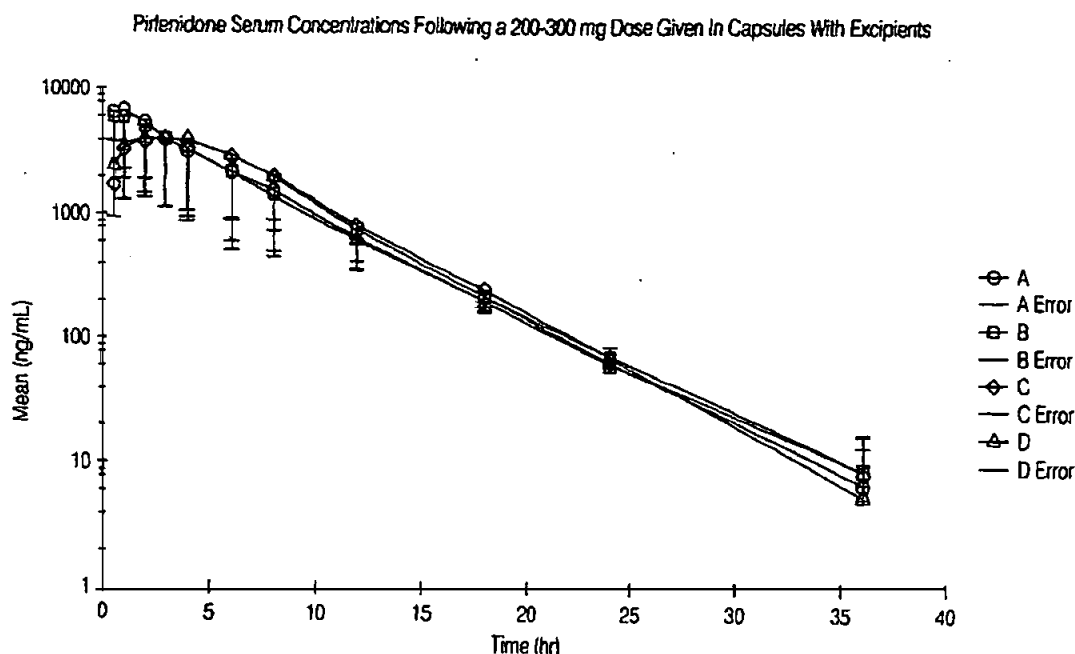
PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/038315 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number: PCT/US2006/037057
- (22) International Filing Date: 22 September 2006 (22.09.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/720,257 22 September 2005 (22.09.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): INTERMUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, California 94005 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): RADHAKRISHNAN, Ramachandran [US/US]; 40623 Palatino Street, Fremont, California 94539 (US). VLADYKA, Ronald [US/US]; 15 Norfolk Road, Somerset, New Jersey 08873 (US). SULTZBAUGH, Kenneth [US/US]; 1341 Tilton Road, Bridge Water, New Jersey 08807 (US).
- (74) Agent: HART, Daniel; KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, California 92614 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: CAPSULE FORMULATION OF PIRFENIDONE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE EXCIPIENTS



(57) Abstract: A capsule formulation of pirfenidone is provided that includes pharmaceutically acceptable excipients. In one embodiment, this capsule formulation is capable of sustaining desirable pharmacokinetic responses in a patient. Further provided are methods of treating fibrotic conditions and other cytokine-mediated disorders by administering pirfenidone capsules of such formulation to a patient in need.

CAPSULE FORMULATION OF PIRFENIDONE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE EXCIPIENTS

BACKGROUND OF THE DISCLOSURE

FIELD OF THE DISCLOSURE

[0001] The present disclosure relates in general to pirfenidone, a small drug molecule whose chemical name is 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone. Specifically, the present disclosure relates to a capsule formulation of pirfenidone including pharmaceutically acceptable excipients. Further provided are methods of using such capsule formulation in the treatment of fibrotic conditions and other disorders mediated by cytokines.

DESCRIPTION OF THE RELATED ART

[0002] Pirfenidone is a non-peptide synthetic molecule with a molecular weight of 185.23 daltons. Its chemical elements are expressed as $C_{12}H_{11}NO$, and its structure is known. The synthesis of pirfenidone has been worked out. Pirfenidone is manufactured and being evaluated clinically as a broad-spectrum anti-fibrotic drug. Pirfenidone has anti-fibrotic properties via: decreased TNF- α expression, decreased PDGF expression, and decreased collagen expression. Several pirfenidone Investigational New Drug Applications (INDs) are currently on file with the U.S. Food and Drug Administration. Phase II human investigations are ongoing or have recently been completed for pulmonary fibrosis, renal glomerulosclerosis, and liver cirrhosis. There have been other Phase II studies that used pirfenidone to treat benign prostate hypertrophy, hypertrophic scarring (keloids), and rheumatoid arthritis.

[0003] One important use of pirfenidone is known to be providing therapeutic benefits to patients suffering from fibrosis conditions such as Hermansky-Pudlak Syndrome (HPS) associated pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Pirfenidone demonstrates a pharmacologic ability to prevent or remove excessive scar

tissue found in fibrosis associated with injured tissues including that of lungs, skin, joints, kidneys, prostate glands, and livers. Published and unpublished basic and clinical research suggests that pirfenidone may safely slow or inhibit the progressive enlargement of fibrotic lesions, remove pre-existing fibrotic lesions, and prevent formation of new fibrotic lesions following tissue injuries.

[0004] It is understood that one mechanism by which pirfenidone exerts its therapeutic effects is modulating cytokine actions. Pirfenidone is a potent inhibitor of fibrogenic cytokines and TNF- α . It is well documented that pirfenidone inhibits excessive biosynthesis or release of various fibrogenic cytokines such as TGF- β 1, bFGF, PDGF, and EGF. Zhang S et al., Australian and New England Journal Ophthalmology, 26; S74-S76, 1998. Experimental reports also show that pirfenidone blocks the synthesis and release of excessive amounts of TNF- α from macrophages and other cells. Cain et al., International Journal Immunopharmacology, 20:685-695 (1998).

[0005] As an investigational drug, pirfenidone is provided in tablet and capsule forms principally for oral administration. Various formulations have been tested and adopted in clinical trials and other research and experiments. The effectiveness of a formulation may be determined by a plurality of factors, including the amount of pirfenidone it contains, the kinds and relative amounts of pharmacologically acceptable excipients used, and the target patient profile (e.g., the physiological and genetic conditions, disease prognosis, and demographic characteristics of the patient). Changes in these factors cause changes in pharmacokinetic (PK) responses in the patient. Thus, there is a need in general for effective pharmaceutical formulations that elicit desirable pharmacokinetic responses in patients thereby optimizing therapeutic actions of pirfenidone.

SUMMARY OF THE VARIOUS EMBODIMENTS

[0006] It is therefore an object of this disclosure to provide pharmaceutical formulations of pirfenidone capable of advantageous therapeutic actions. It is a related object to provide pharmaceutical formulations of pirfenidone capable of eliciting and sustaining desirable pharmacokinetic responses in the patient in need thereof. It is

another object of this disclosure to provide methods for treating fibrotic conditions and other cytokine-mediated disorders using such formulations.

[0007] In accordance with this disclosure, there is provided, in one embodiment, a capsule having a pharmaceutical formulation of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone (pirfenidone), which includes 5-30% of pharmaceutically acceptable excipients and 70-95% of pirfenidone by weight.

[0008] According to another embodiment, the excipients include disintegrators, binders, fillers, and lubricants. Examples of disintegrators include agar-agar, algin, calcium carbonate, carboxymethylcellulose, cellulose, clays, colloid silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone, gums, magnesium aluminium silicate, methylcellulose, polacrillin potassium, sodium alginate, low substituted hydroxypropylcellulose, and cross-linked polyvinylpyrrolidone hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate, and starch. Examples of binders include microcrystalline cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, and polyvinylpyrrolidone. Examples of fillers include calcium carbonate, calcium phosphate, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium sulfate, calcium carboxymethylcellulose, cellulose, dextrin derivatives, dextrin, dextrose, fructose, lactitol, lactose, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltitol, maltodextrins, maltose, sorbitol, starch, sucrose, sugar, and xylitol. Examples of lubricants include agar, calcium stearate, ethyl oleate, ethyl laureate, glycerin, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, magnesium oxide, magnesium stearate, mannitol, poloxamer, glycols, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl, sorbitol, stearic acid, talc, and zinc stearate.

[0009] According to yet another embodiment, by weight 2-10% of the capsule is disintegrator, 2-30% is binder, 2-30% is filler, and 0.3-0.8% is lubricant. In another embodiment, by weight 2-10% of the capsule is disintegrator, 2-25% is binder, 2-25% is filler, and 0.3-0.8% is lubricant. According to still another embodiment, the excipients further include povidone. In a further embodiment, by weight 1-4% of the capsule is povidone. According to another embodiment, the capsule includes 100-400 mg Pirfenidone.

[0010] In accordance with this disclosure, there is provided, in another embodiment, a method for treating a fibrotic condition. The method comprises

administering the aforementioned capsule to a patient suffering from the fibrotic condition. Examples of such fibrotic conditions include pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, keloid, dermal fibrosis, coronary restenosis, and post-surgical adhesions. Examples of pulmonary fibrosis include idiopathic pulmonary fibrosis and Hermansky-Pudlak Syndromes.

[0011] In accordance with this disclosure, there is provided, in yet another embodiment, a method for inhibiting actions of cytokines in a patient suffering from a disorder mediated by such cytokines. The method comprises administering the aforementioned capsule to the patient. Examples of such cytokines include TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF, and EGF. Examples of such disorder include multiple sclerosis, arthritis, asthma, chronic rhinitis, and edema. In still another embodiment, the method further comprises administering one or more capsules to the patient one or more times a day, with a total daily intake of pirfenidone greater than 1200 mg. In various embodiments, the patient is given one or more capsules twice or three times a day.

[0012] In accordance with this disclosure, there is provided, in still another embodiment, a capsule having an effective amount of pirfenidone and pharmaceutically acceptable excipients. The capsule when administered in a patient is capable of sustaining a measurable pharmacokinetic response. The pharmacokinetic response is characterized by a one or more fold increase in the T_{max} or AUC values than a pirfenidone capsule containing no pharmaceutically acceptable excipients. In various embodiments, treatment methods of administering such capsules are provided for patients suffering from fibrotic conditions such as idiopathic pulmonary fibrosis and Hermansky-Pudlak Syndrome, and other disorders mediated by cytokines such as TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF, and EGF.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0013] Figure 1 shows changes in the mean serum concentrations of pirfenidone and its metabolite 5-carboxylic acid over time in human subjects included in one of the previously reported pharmacokinetic studies: Shionogi Phase II.

[0014] Figure 2 is a table that shows quantitative compositions of the pirfenidone tablets used in Shionogi Phase II.

[0015] Figure 3 shows changes in pirfenidone serum concentrations over time in human subjects after a single dose of 400 mg pirfenidone delivered orally in capsules without excipients.

[0016] Figure 4 shows changes in pirfenidone serum concentrations over time in human objects following a single dose of 200-300 mg pirfenidone delivered orally in capsules with excipients, according to one embodiment of this disclosure.

[0017] Figure 5 is a table that shows the PK values of the capsules with excipients according to one embodiment of this disclosure, compared to the PK values of capsules without excipients that were used in Schmidt 1974, one of the previously reported PK studies.

[0018] Figure 6 is a table that shows the formulation of pirfenidone/excipient-containing capsules used in the study depicted in Figure 4 and the study depicted in Figure 8a-c.

[0019] Figure 7 is a table that lists the components used to prepare a representative batch of the pirfenidone/excipient formulation of Figure 6.

[0020] Figures 8a-c lists tables that show the stability of the pirfenidone/excipient formulation of Figure 6 at 25°C and 60% relative humidity (Figure 8a), 35°C and 65% relative humidity (Figure 8b), and 40°C and 75% relative humidity (Figure 8c).

[0021] Figures 9a and 9b depict additional representative formulation of pirfenidone/excipient-containing capsules contemplated herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE VARIOUS EMBODIMENTS

Discussion Of The Relevant Terms

[0022] Throughout the present disclosure relevant terms are to be understood consistently with their typical meanings established in the relevant art, *i.e.* the art of pharmaceutical chemistry, medicine, biology, genetics, molecular biology, biochemistry, physiology, genomics, pharmacogenomics, bioinformatics, computational biology, and cheminformatics. However, further clarifications and descriptions are provided for certain terms as set forth below:

[0023] The terms pharmaceuticals, pharmaceutical products, drug products, drug chemicals, drug compounds, compounds, and chemicals, are used interchangeably throughout this disclosure.

[0024] API, as used herein, refers to active pharmaceutical ingredients. In various embodiments of this disclosure, the API of the capsule and tablet formulations is pirfenidone.

[0025] The terms pharmaceutically acceptable excipients, pharmaceutically compatible excipients, and excipients are used interchangeably in this disclosure. They refer to non-API substances such as disintegrators, binders, fillers, and lubricants used in formulating pharmaceutical products. They are generally safe for administering to humans according to established governmental standards, including those promulgated by the United States Food and Drug Administration.

[0026] Disintegrators, as used herein, refer to one or more of agar-agar, algin, calcium carbonate, carboxymethylcellulose, cellulose, clays, colloid silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone, gums, magnesium aluminium silicate, methylcellulose, polacrillin potassium, sodium alginate, low substituted hydroxypropylcellulose, and cross-linked polyvinylpyrrolidone hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate, and starch.

[0027] Binders, as used herein, refer to one or more of microcrystalline cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, and polyvinylpyrrolidone.

[0028] Fillers, as used herein, refer to one or more of calcium carbonate, calcium phosphate, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium sulfate, calcium carboxymethylcellulose, cellulose, dextrin derivatives, dextrin, dextrose, fructose, lactitol, lactose, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltitol, maltodextrins, maltose, sorbitol, starch, sucrose, sugar, and xylitol.

[0029] Lubricants, as used herein, refer to one or more of agar, calcium stearate, ethyl oleate, ethyl laureate, glycerin, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, magnesium oxide, magnesium stearate, mannitol, poloxamer, glycols, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl, sorbitol, stearic acid, talc, and zinc stearate.

[0030] Capsule, as used herein, refers to a generally safe, readily dissolvable enclosure for carrying certain pharmaceutical products. In one embodiment, capsule is made of gelatin. Other suitable matrix substances such as total synthetic polymer chemicals having gelatin-like properties may be used to manufacture pirfenidone capsules according to alternative embodiments of this disclosure.

[0031] AUC, as used herein, refers to the area under the curve that represents changes in blood concentrations of pirfenidone over time.

[0032] $C_{\max}$, as used herein, refers to the maximum value of blood concentration shown on the curve that represents changes in blood concentrations of pirfenidone over time.

[0033] $T_{\max}$, as used herein, refers to the time that it takes for pirfenidone blood concentration to reach the maximum value.

[0034] $T_{1/2}$, as used in this disclosure, refers to the time that it takes for pirfenidone blood concentration to decline to one-half of the maximum level.

[0035] Collectively AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, and $T_{1/2}$ are the principle pharmacokinetic parameters that characterize the pharmacokinetic responses of a particular drug product such as pirfenidone in an animal or human subject.

Reported Pharmacokinetic Studies On Pirfenidone

[0036] Several pharmacokinetic studies on human subjects have been reported, including one in healthy adult males (Schmidt RM, Ritter A and Margolin S, 1974 Bioavailability of Pirfenidone Capsules Following Oral Administration (Human Volunteers) (60-244-73), October 11, 1974. Affiliated Medical Research, Inc., Princeton, New Jersey, hereafter "Schmidt 1974"), and two in patients with pulmonary fibrosis (Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S and Izumi T, 2002, Open Label Compassionate Use One Year-Treatment with Pirfenidone to Patients with Chronic Pulmonary Fibrosis, Intern Med 41: 1118-1123, hereafter "Nagai 2002"; and Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E *et al*, 2005, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Am J Respir Crit Care Med., hereafter "Shionogi Phase II").

[0037] Schmidt 1974 examined the pharmacokinetics of single dose pirfenidone. Pirfenidone was administered orally to 10 healthy adult males at doses of 100, 200, and 400 mg. On day 1, a single dose of 100 mg was given to each subject. On day 3, a single dose of 200 mg was given to each subject. And on day 4, a last single dose of 400 mg was given to each subject. This last single dose of 400 mg was analyzed for pharmacokinetics. Blood plasma samples were collected before dosing and at 0.25, 1, 4, and 6 hr after dosing. Pirfenidone concentrations in plasma were determined by gas chromatography. The resulting values of pharmacokinetic parameters are: $C_{\max} = 6.3 \pm 2.5 \mu\text{g/mL}$, $T_{\max} = 0.9 \pm 0.3 \text{ hrs}$, $\text{AUC}_{6\text{hr}} = 20.8 \pm 10.0 \mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$, and $T_{1/2} = 2.2 \pm 0.6 \text{ hrs}$.

[0038] Nagai 2002 involved 10 male patients with pulmonary fibrosis. The subjects underwent dose escalation starting with an initial dose of 400 mg for several days to a maintenance dose of 40 mg/kg/day. Pharmacokinetics analyses were done on each of the 10 subjects on day 1 when a dose of 400 mg was given. Plasma samples were collected at 0, 0.25, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, and 24 hr after dosing. The values of pharmacokinetic parameters were computed. $C_{\max}$ was 3.0 to 7.2 $\mu\text{g/mL}$, and $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ was 16.9 to 66.4 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$.

[0039] Shionogi Phase II involved serial sampling in a 15-patient subset of a pirfenidone cohort (13 males and 2 females). On day 1 a 200 mg single dose was given to each of the 15 patients, and serum samples were collected before dosing and at 0.5, 1, 2, and 3 hr after dosing. Blood concentrations of pirfenidone were determined by HPLC assay. Figure 1 demonstrates changes in the observed mean serum concentrations of pirfenidone and its metabolite 5-carboxylic acid over time. The values of pharmacokinetic parameters were computed to be: $C_{\max} = 2.7 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$, $T_{\max} = 1.8 \pm 1.1 \text{ hrs}$, $\text{AUC}_{4\text{hr}} = 7.3 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$, and $T_{1/2} = 3.5 \pm 2.2 \text{ hrs}$.

[0040] The drug formulations in these previously reported studies were different. Schmidt 1974 used a capsule including 100% pirfenidone. Nagai 2002 and Shionogi Phase II used pirfenidone tablets that included certain pharmaceutically acceptable excipients. For example, the drug product used in Shionogi Phase II was formulated as compressed, coated tablets of 200 mg of pirfenidone. Shionogi Phase II tablets included pharmaceutically acceptable excipients. Figure 2 is a table listing the ingredients of the Shionogi Phase II tablets and the quantities of each ingredient. As shown, the core tablet

was 285 mg, of which 200 mg was API. Various amounts of disintegrator, filler, binder, and lubricant were included. With the addition of the coating, the total weight of the Shionogi Phase II tablet was 296.4 mg.

[0041] One additional pharmacokinetic study was conducted on a single dose of four 100 mg capsules each containing 100% pirfenidone. Ten human volunteers were included in this study. At 15 minutes after oral ingestion of 400 mg pirfenidone, the average serum concentration of pirfenidone reached 3.97 mg/mL. At one hour, the average serum concentration was measured to be 5.57 mg/mL, and at six hour 1.63 mg/mL. Figure 3 is a plot of serum pirfenidone levels over time summarizing this study. As shown, the maximum serum pirfenidone level was reached between one and three hours. The value of $T_{1/2}$ was calculated to be 2.87 ± 0.22 hrs.

Capsule Formulation Of Pirfenidone With Excipients

[0042] To those skilled in the pharmaceutical research and manufacturing, it is generally known that tablet formulations permit generous additions of non-API ingredients including excipients and coating substances, especially high percentage of fillers. However, the addition of non-API ingredients may limit the amount of API carried in each tablet. By contrast, capsule formulations tend to facilitate the inclusion of high percentage of API with no or less non-API components. Capsules may allow for inclusion of a larger amount of binders, instead of fillers as used more in tablets. Where high percentage of API is desired and specific excipients are not known to be essential, capsule formulations are often adopted.

[0043] To be sure, no capsule formulation of pirfenidone manufactured or reported to date contains excipients. The present disclosure provides a new pirfenidone capsule formulation with certain pharmaceutically acceptable excipients. According to one embodiment, this new capsule formulation is capable of eliciting advantageous pharmacokinetic responses in human subjects. In another embodiment, this new capsule formulation facilitates dissolution and improves flowability in the capsule manufacturing process.

[0044] This capsule formulation includes 100-400 mg pirfenidone. One or more pharmaceutically acceptable excipients are added in various embodiments. For example, in one embodiment, by weight 2-10% of the capsule is disintegrator, 2-30% is binder, 2-30% is filler, and 0.3-0.8% is lubricant. As described in the beginning of this Detailed Description, a multitude of substances may be suitably included as disintegrator, binder, filler, and lubricant. One example is to use magnesium stearate as lubricant, microcrystalline cellulose as binder, and croscarmellose as disintegrator. In a particular embodiment, the capsule formulation further includes povidone. By weight povidone may constitute 1-4% of the capsule.

[0045] The capsule shell may be made of hard gelatin in one embodiment. The shell may be clear or opaque, white or with color in various embodiments. The capsule is size 1 in a preferred embodiment. Other sizes may be adopted in alternative embodiments.

[0046] The manufacture of pirfenidone capsules based on the capsule formulation of the various embodiments includes a series of steps. These steps are: preparing pirfenidone granulation, fluid bed drying, milling, lubrication blend, encapsulation, and bulk packaging

[0047] The preparation of pirfenidone granulation may be done in the following sequence. First, povidone is mixed with water and dissolved using an overhead mixer. Second, pirfenidone is milled with croscarmellose and microcrystalline cellulose to break up any lumps. Third, the milled pirfenidone, croscarmellose, and microcrystalline cellulose are added into a high sheer granulator and blended. Fourth, the povidone and water solution is added to the blend. Fifth, the pirfenidone granulation is blended for an additional period of time after the povidone and water solution have been completely added.

[0048] The fluid bed drying process may be preformed on a Fluid Bed Dryer with an inlet temperature of 60°C. The milling process may be preformed using a suitable miller such as Quadro Comil®. The lubrication blend process may be conducted with the addition of an appropriate amount of croscarmellose and magnesium stearate. The pirfenidone granulation may be further blended at this point. Next, the pirfenidone granulation is encapsulated using a suitable encapsulator into two-piece, size 1, gelatin

capsules to yield a desired pirfenidone dose of 100-400 mg. The dose of 200-300 mg is yielded in a preferred embodiment. To conclude the capsule manufacturing process, finished capsules may be packaged in secured, double polybags and stored at controlled room temperature. Those skilled in drug research and drug making will appreciate that certain of the aforementioned steps may be modified or omitted, and additional steps may be included, without materially alter the outcome of the manufacturing.

[0049] An exemplary composition of the pirfenidone/excipient formulation-containing capsules that was prepared and tested is provided in Figure 6. A representative batch of the pirfenidone/excipient formulation was prepared using routine wet formulation methods to combine the components listed in Figure 7.

[0050] Pharmacokinetic studies were performed on the pirfenidone capsules of the present disclosure. A first study depicted in Figure 4 shows average changes in serum concentrations over time in four groups of subjects to whom were administered a single dose of the 267 mg pirfenidone capsule formulation of Figure 6. The four lines of this graph, A, B, C and D, represent four different groups of subjects: A, fasted subjects; B (fasted subjects with antacid administered; C fed subjects; and D fed subjects with antacid administered.

[0051] In another pharmacokinetic study, two groups of human subjects on normal diet were included, each having 13 subjects. One group (Group I) received no antacid, while the other group (Group II) received antacid. The 267 mg pirfenidone capsule formulation of Figure 6 was given to each subject. Figure 5 is a table summarizing the resulting PK values for both groups (Capsule Groups I and II), compared to the PK values reported in Schmidt 1974. As demonstrated in Figure 5, T_{max} is significantly longer (an approximately two-fold increase in each of Groups I and II) for these excipient-containing capsules than what was reported in Schmidt 1974. AUC is also significantly higher (increased by about two-fold in each of Groups I and II) for these excipient-containing capsules than what was reported in Schmidt 1974. AUC values are computed over a time period of zero to infinity. The values of C_{max} and $T_{1/2}$ are also higher than or comparable with those reported in Schmidt.

[0052] These resulting PK values, especially the increased T_{max} and AUC, indicate a prolonged absorption phase for the pirfenidone capsules with excipients according to

the present disclosure. Consequently, these capsules are capable of sustaining prolonged therapeutic actions in a patient. Therefore, compared to the capsules without excipients, as what were used in Schmidt 1974, the capsule formulation with the excipients may be advantageously administered to a patient in need, thereby eliciting desirable pharmacokinetic responses in the patient. Whilst such desirable PK responses are surprising results, it is conceivable that binders such as microcrystalline cellulose or povidone favorably interact with the amide carbonyl group of pirfenidone forming a transient complex which may then dissociate, resulting in a slow build-up in the plasma concentration of pirfenidone, or a slow decline or clearance in the plasma concentration.

[0053] Based on the longer T_{max} and $T_{1/2}$, a simplified dosing regimen, *e.g.*, changing from three times a day to twice a day, may be implemented, which is likely to result in greater patient compliance. In addition, higher C_{max} values suggest that daily dosages may be reduced without altering the therapeutic effects of pirfenidone. A reduced daily dosage may lead to reduction or elimination of toxicity and other adverse effects of the drug.

[0054] In addition to the therapeutic advantages of the pirfenidone/excipient formulations provided herein, these capsules and the formulations also show good stability under various storage conditions over time. In some embodiments, under various storage conditions the capsules and pirfenidone/excipient formulations provided herein can be stable for at least, or at least about, 3 months, 6 months, 9 months, 12 months, 15 months, 18 months, 24 months, 36 months, or 48 months. For example, under storage conditions of 25°C and 60% relative humidity, the capsules and pirfenidone/excipient formulations provided herein can be stable for at least, or at least about, 3 months, 6 months, 9 months, 12 months, 15 months, 18 months, 24 months, 36 months, or 48 months. In another example, under storage conditions of 30°C and 65% relative humidity, the capsules and pirfenidone/excipient formulations provided herein can be stable for at least, or at least about, 3 months, 6 months, 9 months, 12 months, 15 months, 18 months, 24 months, 36 months, or 48 months. In another example, under storage conditions of 40°C and 75% relative humidity, the capsules and pirfenidone/excipient formulations provided herein can be stable for at least, or at least about, 3 months, 6 months, 9 months, or 12 months.

[0055] In some embodiments, the stability of the capsules and pirfenidone/excipient formulations provided herein is determined by measuring the dissolution rate of the stored capsule and/or pirfenidone/excipient formulations. Any of a variety of dissolution methods provided herein or otherwise known in the art can be performed to determine the stability of capsules and pirfenidone/excipient formulations. Dissolution measurements are *in vitro* methods known in the art to be representative of *in vivo* T_{max} and AUC values. Accordingly, the stability of the capsules and pirfenidone/excipient formulations as measured by dissolution methods will be representative of the *in vivo* T_{max} and AUC values of a subject when the capsules and pirfenidone/excipient formulations after storage, for example, under the above-exemplified conditions for the indicated amount of time. Typically, a dissolution level indicative of an acceptable level of stability is a dissolution of at least, or at least about 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or more, of the pirfenidone in the capsules provided herein. Any of a variety of dissolution methods provided herein or otherwise known in the art can be performed to determine the stability of capsules and pirfenidone/excipient formulations. For example, dissolution can be determined according to the pharmacopoeial dissolution method specified in USP29.

[0056] The stability of the capsules and pirfenidone/excipient formulations provided herein is demonstrated in the results presented in Figure 8. The 267 mg pirfenidone capsule formulation of Figure 6 was stored for 18 months under three different storage conditions: 25°C and 60% relative humidity, 30°C and 65% relative humidity, and 40°C and 75% relative humidity. Figure 8 shows that the dissolution of the capsule and pirfenidone/excipient formulations at 25°C and 60% relative humidity, 30°C and 65% relative humidity did not appreciably change over the duration of the 18 month period. The dissolution of the capsule and pirfenidone/excipient formulations at 40°C and 75% relative humidity did not appreciably change over the initial 12 month period. The dissolution analysis was performed according to the pharmacopoeial dissolution method specified in USP29 using Apparatus 2 (paddles) with water as a solvent and a specification of Q=70% of label claim in 30 minutes. Also shown in Figure 8, the level of impurities in each formulation, as determined by HPLC, was less than 0.05% over the duration of the 18 month period. In addition, the moisture content, as determined by the

Karl Fischer method, of all but one time point (40°C, 75% RH at 18 months) remained below 2%, and the moisture content of all samples remained below 2.5% over the duration of the 18 month period. Finally, the percent of pirfenidone in each sample, as determined by HPLC, showed no appreciable degradation over the 18 month period.

[0057] In addition to the specific formulation provided herein in Figure 6, further formulations contemplated herein are provided in Figure 9a and 9b.

Therapeutic Indications

[0058] One embodiment of this disclosure provides methods for treating fibrotic conditions and other cytokine-mediated disorders. These methods comprise administering the excipients-containing pirfenidone capsules of this disclosure to a patient suffering from a fibrotic condition or a cytokine-mediated disorder. The dosing may be twice or three times daily, with one or more capsules per intake. According to a particularly embodiment, the total daily intake is at least 1200 mg pirfenidone. The total daily intake amount may vary, depending on the patient profile, including among other things the patient's demographic characteristics, physiological and genetic conditions, and disease prognosis. For example, a child or a senior person may be given a lower amount daily than that given to an ordinary adult.

[0059] The anti-fibrotic activity of pirfenidone is demonstrated in *in vivo* animal fibrosis models, as well as *in vitro* cell culture studies with human or animal lung fibroblasts, dermal fibroblasts, and fibroblast-like cells. Those data indicates that pirfenidone may be an effective agent for preventing and treating post-surgical adhesions, myocardial fibrosis, renal fibrosis, liver cirrhosis, atherosclerosis, and other fibrotic disorders. *In vitro* cell cultures with human mesenchymal-like cells (including lung fibroblasts, skin fibroblasts, prostate stromal cells, and renal mesangial cells, etc) have shown pharmacologic inhibition by pirfenidone of excessive cell proliferation induced by cytokine growth factors (TGF- β 1, bFGF, PDGF, and EGF). In cell culture media, graded concentrations of pirfenidone were effective at levels which were ten to twenty times lower than those exerting any pharmacologically toxic effects on the cells.

[0060] At the site of injury, otherwise normal resident cells (e.g., fibroblasts, pericytes, mesangial cells, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes) manufacture and

discharge high concentrations of growth factors into adjacent tissue spaces. These resident sources of pathologically high levels of growth factors are directly responsible for the persistently excessive levels of growth factors. They cause excessive and harmful formation of collagen or amyloid matrix as well as damage to adjacent cells, the associated organ dysfunction, and frequently, organ malformation.

[0061] TGF- β 1 is a potent growth-related peptide whose effects may be observed at femtomolar concentrations. It appears to be ubiquitous, and is a bifunctional regulator of cell proliferation *in vitro*. It acts either as a mitogen or a growth inhibitor depending on tissue concentration and the state of cell confluence (L.J. Striker et al., Lab. Invest. 64:446-456, 1991). In skin incisions, after attracting macrophages and fibroblasts, TGF- β 1 enhances extracellular matrix formation by increasing transcription of genes for collagen and fibronectin, decreasing secretion of proteases, increasing secretion of protease inhibitors, and increasing transcription of cellular receptors for matrix proteins.

[0062] The anti-fibrotic activities of pirfenidone have been demonstrated *in vivo* in laboratory animals with fibrotic lesions, *in vitro* with human lung fibroblast (WI38) cell cultures, and observed through pilot open trials in patients with severe pulmonary fibrosis, benign prostate hypertrophy, or keloids. Pirfenidone may selectively arrest scar enlargement, and remodels or removes scar tissue or fibrosis. The dysfunction caused by fibrotic lesions may be ameliorated by the reduction or removal of the fibrotic lesion following pirfenidone treatment. Apparently organ and tissue function can be restored, even after the presence of fibrosis for several years. When given immediately after an insult, such as trauma, infection, or allergy, to a tissue, pirfenidone also may prevent formation of excessive scar tissue, or fibrotic lesions, and thus help retain normal function and appearance of the tissue.

[0063] Pirfenidone may cause removal of excessive collagenous fibrotic tissue by a phagocytic action of local fibroblasts. This has been observed by examination of histological sections of lung tissue under the light microscope from dogs, mice, rats, and hamsters with pulmonary fibrosis treated with pirfenidone, and also through the electron micrographs of histological sections of lung tissue taken from hamsters with experimentally-induced asbestosis that were treated with pirfenidone. No infiltration of inflammation-inducing neutrophils, PMN cells, monocytes, lymphocytes occurred.

[0064] The enhanced proliferation of WI38 fibroblasts upon *in vitro* exposure to PDGF or bFGF may be blocked by pirfenidone added to cell growth media. Pirfenidone may also inhibit the TGF- β 1 induced rise in collagen output in lung and dermal fibroblast cultures.

[0065] The human clinical findings after treatment with pirfenidone have been consistent with the anti-fibrotic effects observed in the laboratory animals. Pilot open clinical trials with oral pirfenidone have been undertaken with patients afflicted with pulmonary asbestosis, bleomycin-induced pulmonary fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, scleroderma with pulmonary fibrosis, and Hermansky-Pudlak Syndrome characterized by pulmonary fibrosis.

[0066] The clinical criteria for beneficial response during the first months on pirfenidone included reduction in incidence of coughs, reduction in supplemental oxygen requirements, increased exercise tolerance, reduced dyspnea during exercise, amelioration of cor pulmonale, resumption of normal daily tasks, body weight gain, and survival. During the early months, pulmonary function as gauged by chest x-ray, spirometry, or CO diffusion (DLCO) showed little, if any, change. However, after 4 to 6 months on pirfenidone, inhibition or blocking of further deterioration in lung function was evidenced by pulmonary function tests, vital capacity (VC), in the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO). These overall observations compare favorably with those described by Van Barneveld et al. (Amer. Rev. Respr. Dis., vol. 135, 48-51, 1987), during the spontaneous recovery by patients from bleomycin-induced pulmonary pneumonitis (early stage fibrosis).

[0067] Martinet et al. (NE Jour. Med., vol 317, 202-209, 1987) have described an exaggerated release of PDGF by alveolar macrophages in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. The *in vitro* demonstration of inhibition by pirfenidone of the mitogenesis and enhanced formation of collagen caused by growth factors (bFGF, PDGF, and TGF- β 1) may partly explain the beneficial *in vivo* anti-fibrotic action of pirfenidone.

[0068] In an open pilot trial of pirfenidone in older men with clinically advanced benign prostate hypertrophy (BPH, non-cancerous fibrous enlargement of the male prostate gland), the patients experienced functional improvement based on objective criteria. After taking oral pirfenidone the frequent urinary bladder urgency was

ameliorated, and nocturia rarely recurred. In another pilot open trial, topical applications of pirfenidone ointment to surgical sites immediately after keloid resection has prevented recurrence of the keloids as observed in two-year follow-ups in the patients. Each of those patients had a prior history of repeated early keloid re-growths after such surgery. Pirfenidone may induce a remodeling of skin fibrotic lesions to reduce or remove keloids, reduce or remove dermal scars, and remove or lessen the contractures of hypertrophic (post burn injury) scars. In a similar condition, pirfenidone also acts to inhibit post-operative surgical adhesions.

[0069] Thus, clinical investigations under both controlled protocol designs and open label trials have demonstrated that pirfenidone exerts anti-fibrotic and cytoprotective actions. The observed side effects after oral administration were relatively mild (drowsiness, gastric nausea or photosensitivity rash). No serious adverse reactions have been reported.

[0070] In summary, based on the TNF- α inhibitor (cytoprotective) activity of pirfenidone, the capsule formulation of the present disclosure may be administered according to certain embodiments of this disclosure to treat patients suffering from the following disorders:

[0071] 1) Central Nervous System syndromes: relapsing-remitting multiple sclerosis, primary and secondary multiple sclerosis, spinal multiple sclerosis, cerebral malaria, viral or bacterial infections of the CNS, bacterial meningitis, "autoimmune" disorders of the central nervous system (CNS), CNS stroke and infarction, brain edema, Parkinson's syndrome, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and brain concussion or contusion;

[0072] 2) Musculo-skeletal syndromes: rheumatoid arthritis, trauma-induced arthritis, arthritis caused by a microbial infection, or by a parasite, tendonitis, and, arthritis induced by medical products or drugs (including small synthetic molecules as well as purified natural or synthesized peptides or proteins);

[0073] 3) Pulmonary syndromes: acute adult respiratory distress syndrome, asthma, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and lung sarcoidosis;

[0074] 4) Systemic immunologic, inflammatory or toxic syndromes: endotoxemia shock syndrome, septic shock, graft-host disease, allograft vasculopathy, hemorrhagic shock, reperfusion injury of the brain or myocardium, thermal burns, radiation injury, general or dermal traumatic or contusion injuries, eosinophilic granuloma, diabetic mellitus (type II), or systemic lupus erythromatosus;

[0075] 5) Gastro-intestinal syndromes: Crohn's disease, ulcerative colitis, and liver inflammatory disorders; and

[0076] 6) Congestive heart failure.

[0077] Further, based on the anti-fibrotic activity of pirfenidone, the capsule formulation of the present disclosure may be administered according to other embodiments to treat patients suffering from the following disorders: pulmonary fibrosis, radiation and drug-induced lung fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, keloid, post-surgical adhesions, benign prostate hypertrophy in humans, arteriosclerosis, dermal fibrosis, and coronary restenosis.

[0078] It is to be understood that the description, specific examples and data, while indicating exemplary embodiments, are given by way of illustration and are not intended to limit the various embodiments of the present disclosure. All references cited herein for any reason, are specifically and entirely incorporated by reference. Various changes and modifications within the present disclosure will become apparent to the skilled artisan from the description and data contained herein, and thus are considered part of the various embodiments of this disclosure.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A capsule comprising a pharmaceutical formulation of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone, wherein said pharmaceutical formulation comprises, by weight, 5-30% of pharmaceutically acceptable excipients and 70-95% of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone.
2. The capsule of claim 1, wherein said excipients comprise one or more disintegrators, binders, fillers, and lubricants.
3. The capsule of claim 2, wherein said disintegrators comprise one or more of agar-agar, algin, calcium carbonate, carboxymethylcellulose, cellulose, clays, colloid silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone, gums, magnesium aluminium silicate, methylcellulose, polacrilin potassium, sodium alginate, low substituted hydroxypropylcellulose, and cross-linked polyvinylpyrrolidone hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate, and starch.
4. The capsule of claim 2, wherein said binders comprise one or more of microcrystalline cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, and polyvinylpyrrolidone.
5. The capsule of claim 2, wherein said fillers comprise one or more of calcium carbonate, calcium phosphate, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium sulfate, calcium carboxymethylcellulose, cellulose, dextrates, dextrin, dextrose, fructose, lactitol, lactose, magnesium carbonate, magnesium oxide, matitol, maltodextrins, maltose, sorbitol, starch, sucrose, sugar, and xylitol.
6. The capsule of claim 2, wherein said lubricants comprise one or more of agar, calcium stearate, ethyl oleate, ethyl laurate, glycerin, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, magnesium oxide, magnesium stearate, mannitol, poloxamer, glycols, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl, sorbitol, stearic acid, talc, and zinc stearate.

7. The capsule of claim 2, wherein by weight said disintegrator is 2-10%, said binder is 2-30%, said filler is 2-30%, and said lubricant is 0.3-0.8%.
8. The capsule of claim 2, wherein said excipients further comprise povidone.
9. The capsule of claim 8, wherein by weight said povidone is 1-4%.
10. The capsule of claim 9, wherein the capsule comprises 100-400 mg 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone.
11. A method for treating a fibrotic condition, comprising administering the capsule of claim 1 to a patient suffering from said fibrotic condition.
12. The method of claim 11, wherein said fibrotic condition is one of pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, keloid, dermal fibrosis, coronary restenosis, and post-surgical adhesions.
13. The method of claim 12, wherein said pulmonary fibrosis is one of idiopathic pulmonary fibrosis and Hermansky-Pudlak Syndrome.
14. A method for inhibiting actions of cytokines in a patient suffering from a disorder mediated by said cytokines, said method comprising administering the capsule of claim 1 to said patient.
15. The method of claim 14, wherein said cytokines comprise one or more of TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF, and EGF.
16. The method of claim 15, wherein said disorder is one of multiple sclerosis, arthritis, asthma, chronic rhinitis, and edema.
17. The method of claim 11 or 14, further comprising administering one or more said capsules to said patient one or more times a day, wherein the total intake of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone is at least 1200 mg a day.

18. The method of claim 17, wherein said one or more capsules are administered to the patient twice a day.

19. The method of claim 18, wherein said one or more capsules are administered to the patient three times a day.

20. A method for treating a pulmonary fibrotic condition, comprising administering to a patient suffering said condition a capsule comprising by weight 70-95% of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone and 5-30% of pharmaceutically acceptable excipients.

21. A capsule comprising an effective amount of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone and pharmaceutically acceptable excipients, wherein said capsule is capable of sustaining a measurable pharmacokinetic response in a patient, wherein said pharmacokinetic response is characterized by a one or more fold increase in the T_{max} values compared to a capsule of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone containing no pharmaceutically acceptable excipients.

22. A capsule comprising an effective amount of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone and pharmaceutically acceptable excipients, wherein said capsule is capable of sustaining a measurable pharmacokinetic response in a patient, wherein said pharmacokinetic response is characterized by a one or more fold increase in the AUC values compared to a capsule of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone containing no pharmaceutically acceptable excipients.

23. The capsule of claim 21 or 22, wherein the excipients comprise one or more disintegrators, binders, fillers, and lubricants.

24. The capsule of claim 22, wherein the excipients further comprise povidone.

25. A method for treating a fibrotic condition, comprising administering the capsule of claim 21 or 22 to a patient suffering from said condition.

26. The method of claim 25, wherein said fibrotic condition is one of pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, keloid, dermal fibrosis, coronary restenosis, and post-surgical adhesions.
27. The method of claim 26, wherein said pulmonary fibrosis is one of idiopathic pulmonary fibrosis and Hermansky-Pudlak Syndrome.
28. A method for inhibiting actions of cytokines in a patient suffering from a disorder mediated thereby, said method comprising administering the capsule of claim 21 or 22 to said patient.
29. The method of claim 28, wherein said cytokines comprise one or more of TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF, and EGF.
30. The method of claim 29, wherein said disorder is one of multiple sclerosis, arthritis, asthma, chronic rhinitis, and edema.
31. The method of claim 1, wherein by weight said disintegrator is 2-10%, said binder is 2-25%, said filler is 2-25%, and said lubricant is 0.3-0.8%.
32. The method of claim 1, wherein said capsule and said formulation are stable for at least 18 months.
33. The method of claim 32, wherein said capsule and said formulation are stable for at least 18 months when stored at 25°C and 60% relative humidity.
34. The method of claim 32, wherein said capsule and said formulation are stable for at least 18 months when stored at 30°C and 65% relative humidity.
35. The method of claim 1, wherein said capsule and said formulation are stable for at least 12 months when stored at 40°C and 75% relative humidity.
36. The method of any of claims 32-35, wherein the stability of said capsule and said formulation is determined by dissolution analysis.

Serum Levels Of Pirfenidone And Its Metabolite Following a 200 mg Dose Given In Shionogi Tablets

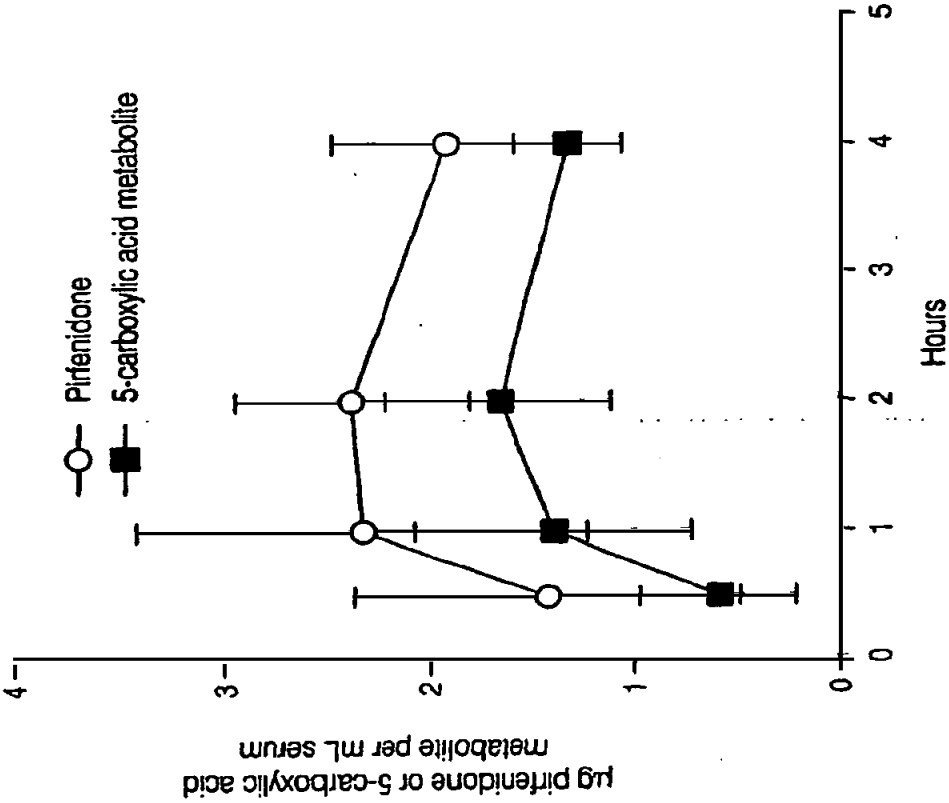


FIG. 1

Composition Table Of Shionogi Tablets

Compound	Function	Strength
		200 mg Tablet
Intragranular additions		
Pirfenidone	API	200.0
Lactose	Filler	56.0
Carmellose Calcium	Disintegrator	5.0
Hydroxymethyl cellulose	Binder	6.0
Extragranular additions		
Carmellose Calcium	Disintegrator	15.0
Magnesium Stearate	Lubricant	3.0
Core Tablet	Total	285.0
Hydroxypropyl cellulose	Coating Base	
Triethylene citrate	Plasticizer	7.6
Titanium dioxide	Light Protectant	0.8
Coating Layer Total		3.0
Total		296.4

FIG. 2

Pirfenidone Serum Concentrations Following a 400 mg Dose Given in Capsules With No Excipients

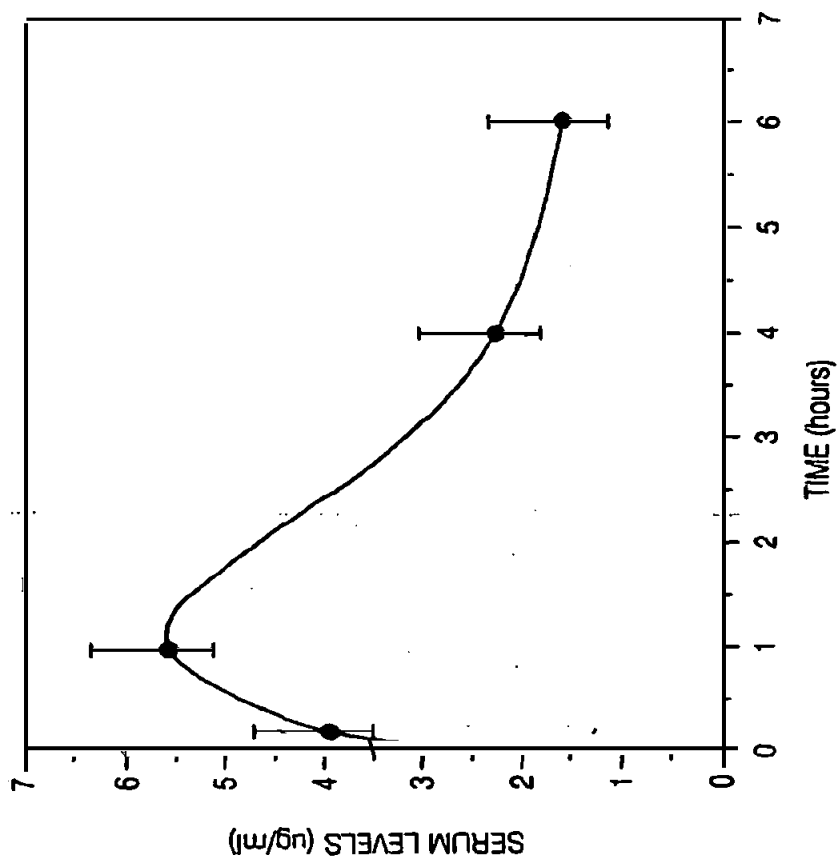


FIG. 3

Pirfenidone Serum Concentrations Following a 200-300 mg Dose Given In Capsules With Excipients

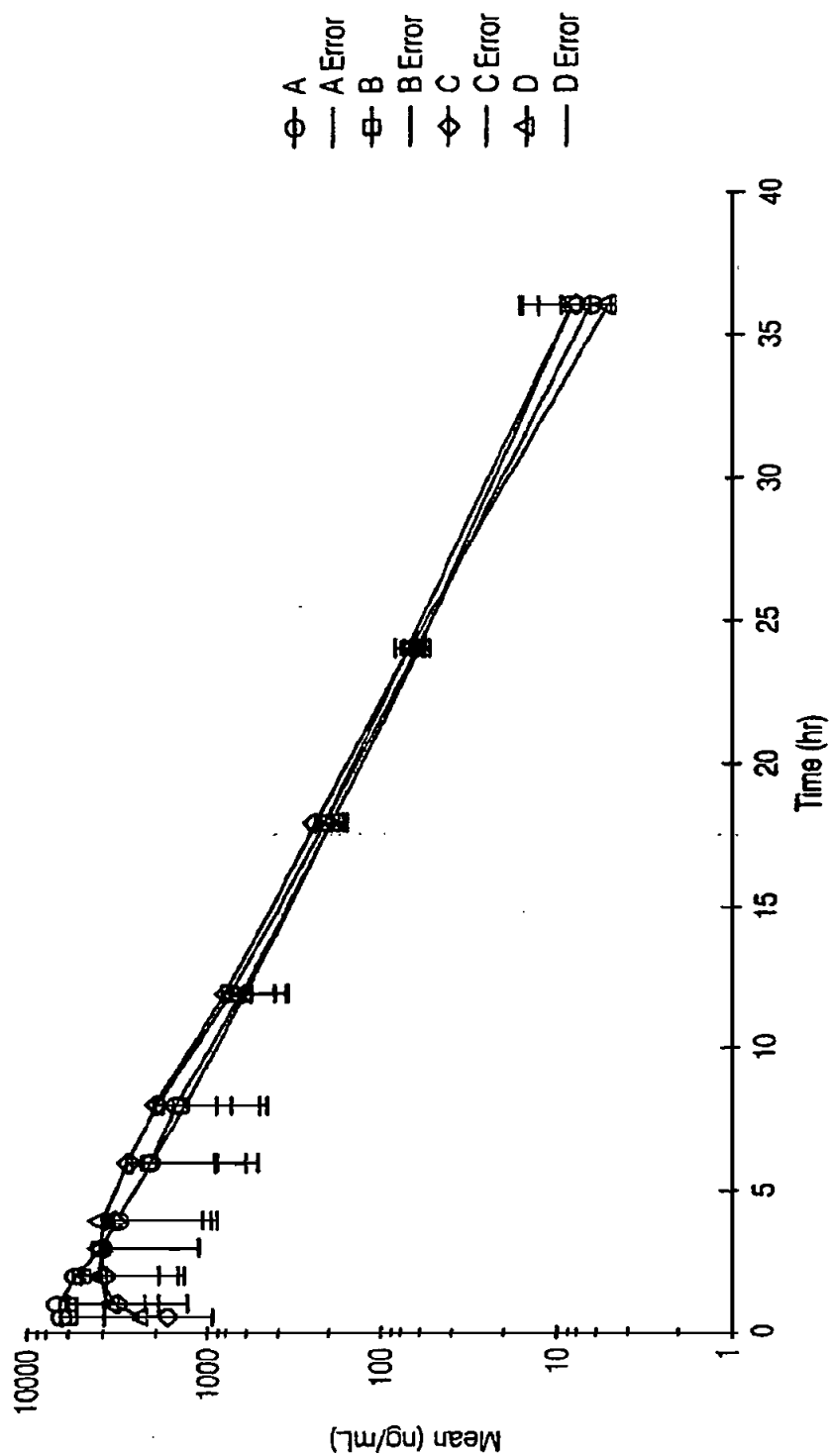


FIG. 4

Comparison Of PK Parameters Between Schmidt Tablets And Capsules With Excipients

PK Parameters	Capsule Group I	Capsule Group II	Capsule Schmidt 1974
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	8.05 ± 2.53	7.68 ± 1.86	6.28 ± 2.49
T_{max} (hr)	3.23 ± 1.42	2.73 ± 1.17	0.85 ± 0.32
AUC ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$)	62.4 ± 25.4	59.3 ± 22.8	20.8 ± 10.0
$T_{1/2}$ (hr)	3.00 ± 0.98	2.93 ± 0.94	2.20 ± 0.60

FIG. 5

FORMULATION USED IN HUMAN AND IN VITRO

Component	Quality Standard	Function	mg/Capsule
			267 mg capsule
Pirfenidone	In-house	Active ingredient	267
Croscarmellose, sodium	NF, Ph Eur, JP	Disintegrant	26.5
Microcrystalline cellulose	USP, Ph Eur, JP	Binder, Filler	24.0
Povidone	USP, Ph Eur, JP	Binder	6.0
Magnesium stearate	NF, Ph Eur, JP	Lubricant	1.5
Purified water	USP	Processing solvent	--
Gelatin capsule	USP, Ph Eur	--	--
Total weight per capsule			325.0

FIG. 6

REPRESENTATIVE 45 KG BATCH FORMULA-287 MG CAPSULE DOSAGE STRENGTH

Component	% (w/w)	kg
Pirfenidone	82.15	36.97
Croscarmellose Sodium	8.15	3.67
Microcrystalline Cellulose (Avicell PH 102)	7.39	3.32
Povidone (Nominal K Value: 30)	1.85	0.83
Magnesium Stearate	0.46	0.21
Purified Water	--	20.40
Total Weight (kg)	100	45.00

FIG. 7

Storage conditions: 25° C/60%RH

Attributes	Time (months)							
	0	1	2	3	6	9	12	18
Appearance	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms
Assay (%)	99.6	101.0	101.2	100.6	101.3	101.7	101.1	100.6
Dissolution % (RSD)	100 (2.1)	101 (2.5)	99 (2.8)	101 (4.5)	99 (4.6)	101 (1.2)	101 (1.6)	101 (1.7)
Impurities (HPLC) %	< 0.05 ^a	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Moisture %	0.96	0.86	1.0	1.2	1.4	1.2	1.4	1.7

^aNo peaks detected at a Limit of Detection of 0.025 µg/mL

FIG. 8A

Storage conditions: 30° C/65%RH

Attributes	Time (months)							
	0	1	2	3	6	9	12	18
Appearance	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms
Assay (%)	99.6	101.3	100.6	100.4	101.3	101.6	101.3	101.1
Dissolution % (RSD)	100 (2.1)	95 (4.2)	99 (1.3)	101 (3.8)	100 (3.8)	100 (2.1)	101 (2.3)	99 (4.1)
Impurities (HPLC) %	< 0.05 ^a	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Moisture %	0.96	0.91	1.1	1.3	1.5	1.3	1.6	1.9

^aNo peaks detected at a Limit of Detection of 0.025 µg/mL

FIG. 8B

Storage conditions: 40° C/75%RH

Attributes	Time (months)							
	0	1	2	3	6	9	12	18
Appearance	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms
Assay (%)	99.6	101.0	100.3	100.7	101.3	101.6	100.4	101.0
Dissolution % (RSD)	100 (2.1)	101 (1.5)	100 (3.7)	98 (4.8)	100 (3.8)	100 (1.8)	98 (3.3)	42 (7.5)
Impurities (HPLC) %	< 0.05 ^a	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Moisture %	0.96	0.94	1.2	1.3	1.3	1.4	1.8	2.3

^aNo peaks detected at a Limit of Detection of 0.025 µg/mL

FIG. 8C

Representative Medicinal Product Components and Composition for 267 mg dose Capsule version II

Component	Quality Standard	Function	mg/capsule	% (w/w)
Pirfenidone	In-house ^a	Active ingredient	227.5	70.0
Croscarmellose, sodium	NF, Ph Eur, JP	Disintegrant	44.6	13.7
Microcrystalline cellulose ^b	USP, Ph Eur, JP	Binder, Filler	40.3	12.4
Povidone	USP, Ph Eur, JP	Binder	10.1	3.1
Magnesium stearate	NF, Ph Eur, JP	Lubricant	2.5	0.8
Purified water ^c	USP	Processing solvent	--	--
Gelatin capsule ^d	USP, Ph Eur	--	--	--
Total weight per capsule			325.0	100

FIG. 9A

Representative Medicinal Product Components and Composition for 267 mg dose Capsule version III

Component	Quality Standard	Function	mg/capsule	% (w/w)
Pirfenidone	In-house ^a	Active ingredient	308.8	95.0
Croscarmellose, sodium	NF, Ph Eur, JP	Disintegrant	7.4	2.3
Microcrystalline cellulose ^b	USP, Ph Eur, JP	Binder, Filler	6.7	2.1
Povidone	USP, Ph Eur, JP	Binder	1.7	0.5
Magnesium stearate	NF, Ph Eur, JP	Lubricant	0.4	0.1
Purified water ^c	USP	Processing solvent	--	--
Gelatin capsule ^d	USP, Ph Eur	--	--	--
Total weight per capsule			325.0	100

FIG. 9B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/037057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/48 A61K9/16 A61K9/28 A61K31/4412

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 356 816 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 29 October 2003 (2003-10-29) paragraphs [0004] - [0006], [0009], [0018], [0019], [0026], [0030]; claims 12-14; table 1	1-36
X	EP 0 383 591 A2 (YAMAUCHI SHITOTOMO [JP] YAMAUCHI SHITOTOMO [JP]; MARGOLIN SOLOMON B [U] 22 August 1990 (1990-08-22) page 2, lines 6-13 page 3, line 43 - page 6, line 26 page 11, lines 5-10	21-30
X	WO 94/26249 A (MARGOLIN SOLOMON B [US]) 24 November 1994 (1994-11-24) page 7, line 31 - page 10, line 12 example 1; tables 1-4	21-30

-/-



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April 2007

Date of mailing of the international search report

23/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

TOULACIS, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/037057

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/10712 A (MARGOLIN SOLOMON B [US]) 27 March 1997 (1997-03-27) page 37, lines 7-36	21-30

49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/037057

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

Although claims 11-20 and 25-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/037057

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1356816	A1	29-10-2003	WO 02060446 A1	08-08-2002
			US 2004048902 A1	11-03-2004
EP 0383591	A2	22-08-1990	AT 136215 T	15-04-1996
			AU 633541 B2	04-02-1993
			AU 4981290 A	23-08-1990
			CA 2010017 A1	15-08-1990
			DE 69033863 D1	03-01-2002
			DE 69033863 T2	13-06-2002
			DE 69034143 D1	08-07-2004
			DE 69034143 T2	30-06-2005
			DK 458861 T3	12-08-1996
			EP 0458861 A1	04-12-1991
			ES 2220612 T3	16-12-2004
			ES 2163389 T3	01-02-2002
			JP 1838915 C	25-04-1994
			JP 2215719 A	28-08-1990
			JP 5052814 B	06-08-1993
			WO 9009176 A1	23-08-1990
WO 9426249	A	24-11-1994	AT 224712 T	15-10-2002
			AU 687816 B2	05-03-1998
			AU 6829194 A	12-12-1994
			BR 9406461 A	30-01-1996
			CA 2161648 A1	24-11-1994
			DE 69431433 D1	31-10-2002
			DE 69431433 T2	04-12-2003
			EP 0702551 A1	27-03-1996
			ES 2183839 T3	01-04-2003
			JP 8510251 T	29-10-1996
			NO 954437 A	06-11-1995
WO 9710712	A	27-03-1997	AU 709178 B2	26-08-1999
			AU 7239996 A	09-04-1997
			BR 9610480 A	16-03-1999
			CA 2232191 A1	27-03-1997
			EP 0866656 A1	30-09-1998
			JP 11512699 T	02-11-1999
			TW 449473 B	11-08-2001
			ZA 9607880 A	16-04-1997

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.001.176 MT/FOP 20060101/0.20.4rc.2.7
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	INTMU.040VPC
I	Title of Invention	CAPSULE FORMULATION OF PIRFENIDONE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE EXCIPIENTS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	INTERMUNE, INC.
II-5	Address	3280 Bayshore Boulevard Brisbane, California 94005 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	RADHAKRISHNAN, Ramachandran
III-1-5	Address	40623 Palatino Street Fremont, California 94539 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	VLADYKA, Ronald
III-2-5	Address	15 Norfolk Road Somerset, New Jersey 08873 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	SULTZBAUGH, Kenneth
III-3-5	Address	1341 Tilton Road Bridge Water, New Jersey 08807 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	HART, Daniel
IV-1-2	Address	KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP 2040 Main Street 14th Floor Irvine, California 92614 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	619-235-8550
IV-1-4	Facsimile No.	619-235-0176
IV-1-5	e-mail	instructions@kmob.com
IV-1-6	Agent's registration No.	40,637
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

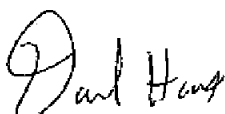
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	22 September 2005 (22.09.2005)	
VI-1-2	Number	60/720,257	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	18	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	9	-
IX-7	TOTAL	36	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	4	
IX-20	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name (LAST, First)	HART, Daniel
X-1-2	Name of signatory	
X-1-3	Capacity	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HART, Daniel
KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, California 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 12 February 2007 (12.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference INTMU.040VPC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/037057	International filing date (day/month/year) 22 September 2006 (22.09.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 22 September 2005 (22.09.2005)
Applicant INTERMUNE, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
22 September 2005 (22.09.2005)	60/720,257	US	09 November 2006 (09.11.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Dorothee Mülhausen Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 96 72
---	--

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/C5/LV69B0

56

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MARSHALL GERSTEIN & BORUN LLP
233 South Wacker Drive
6300 Sears Tower
Chicago, IL 60606-6357
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
30 May 2007 (30.05.2007)Applicant's or agent's file reference
INTMU.040VPCInternational application No.
PCT/US2006/037057**IMPORTANT NOTIFICATION**International filing date (day/month/year)
22 September 2006 (22.09.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

HART, Daniel
NOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, California 92614
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

619-235-8550

Facsimile No.

619-235-0176

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

MARSHALL GERSTEIN & BORUN LLP
233 South Wacker Drive
6300 Sears Tower
Chicago, IL 60606-6357
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Birchen Mireille

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Telephone No. +41 22 338 74 01

ASSIGNMENT

U.S. Application Serial No: 60/720,257
International Application Serial No: PCT/US2006/037057

Filed: September 22, 2005
Filed: September 22, 2006

Title: CAPSULE FORMULATION OF PIRFENIDONE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE EXCIPIENTS

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the undersigned hereby assign to INTERMUNE, INC., 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, California 94005-1021 (hereinafter "Assignee"), its successors and assigns, the entire right, title and interest in the invention or improvements of the undersigned disclosed in an application for letters patent of the United States, executed by the undersigned, in said application and any and all other applications, both in the United States and in other countries, which the undersigned may file or be named as an inventor, either solely or jointly with others, on said invention or improvements, and in any and all letters patent of the United States and other countries, which may be obtained on any of said applications, and in any continuation, continuation-in-part, divisional, reissue, reexamination, or extension thereof.

The undersigned hereby authorize and request the Commissioner for Patents to issue said letters patent to said Assignee.

The undersigned hereby authorize and request that the attorneys of record in said application insert in this assignment the execution date and/or filing date and serial number of said application when officially known.

The undersigned warrant themselves to be the owners of the interest herein assigned and to have the right to make this assignment and further warrant that there are no outstanding prior assignments, licenses, or other rights in the interest herein assigned except in favor of Assignee.

For said consideration the undersigned hereby agree, upon the request and at the expense of said Assignee, its successors and assigns, to execute any and all applications on said invention or improvements, and any necessary oath or affidavit relating thereto, and any application for the reissue or extension of any letters patent that may be granted upon any and all of said applications, and any and all applications and other documents for letters patent in other countries on said invention or improvements, that said Assignee, its successors or assigns, may deem necessary or expedient, and for said consideration the undersigned further agree upon the request of said Assignee, its successors or assigns, in the event of any application or letters patent assigned herein becoming involved in Interference or Opposition, to cooperate to the best of the ability of the undersigned with said Assignee, its successors or assigns, in the matters of preparing and executing the preliminary statement and giving and producing evidence in support thereof, the undersigned hereby agreeing to perform, upon request, any and all affirmative acts to obtain said letters patent, both in the United States and in other countries, and vest all rights therein hereby conveyed in said Assignee, its successors and assigns, whereby said letters patent will be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, to the full end of the term for which said letters patent

may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by the undersigned if this assignment and sale had not been made.

WITNESS our hands this

21 day of DEC, 2007.

State of CALIFORNIA
County of SAN MATEO

Ramachandran Radhakrishnan
Ramachandran Radhakrishnan

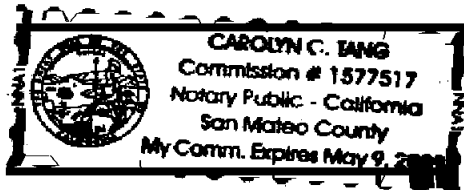
On this 21 day of DEC, 2007, before me, a Notary Public in and for the County and State aforesaid, appeared, to me personally known to be the same persons whose names are subscribed to the foregoing instrument, and acknowledged that they executed said instrument as their free and voluntary act and for the uses and purposes therein expressed.

WITNESS my hand and seal the same day and year last above given.

My Commission Expires:

MAY 9, 2009

Carolyn C. Tang
Notary Public



WITNESS our hands this

21

day of Dec

, 2007

State of

NEW JERSEY

County of

Somerset

Ronald Vladyka

On this

21st

day of

December

, 2007

, before me, a

Notary Public in and for the County and State aforesaid, appeared, to me personally known to be the same persons whose names are subscribed to the foregoing instrument, and acknowledged that they executed said instrument as their free and voluntary act and for the uses and purposes therein expressed.

WITNESS my hand and seal the same day and year last above given.

My Commission Expires:

Cynthia R. Klein
Notary Public

Cynthia Regina Klein
Notary Public State of New Jersey
My Commission Expires April 26, 2012



WITNESS our hands this 15 day of Jan, 2008.

State of New Jersey
County of Middlebury

Kenneth Sultzbaugh
Kenneth Sultzbaugh

On this 15 day of Jan, 2008, before me, a
Notary Public in and for the County and State aforesaid, appeared, to me personally known to be the same
persons whose names are subscribed to the foregoing instrument, and acknowledged that they executed said
instrument as their free and voluntary act and for the uses and purposes therein expressed.

WITNESS my hand and seal the same day and year last above given.

My Commission Expires:

DEC 17, 2011 Jo Anne Velardo
Notary Public

JO-ANNE VELARDO
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires December 17, 2011

FORMULACIÓN DE CÁPSULA DE PIRFENIDONA Y EXCIPIENTES

FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

CAMPO DE LA INVENCION

5

Se provee una formulación de una cápsula de pirfenidona que incluye excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, esta formulación de cápsula tiene la capacidad de sostener respuestas farmacocinéticas deseables en un paciente. Se proveen además, los métodos para tratar las condiciones fibróticas y otros trastornos mediados por citocina al administrar cápsulas de pirfenidona en dicha formulación en los pacientes que lo requieren.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en general a la pirfenidona, una pequeña molécula de fármaco cuyo nombre químico es 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona. Específicamente, la presente invención se refiere a la formulación de cápsula de pirfenidona incluyendo los excipientes farmacéuticamente aceptables. Más adelante se proveen métodos para utilizar dicha formulación de cápsula para el tratamiento de condiciones fibróticas y otros trastornos mediados por citocinas.

25

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La pirfenidona es una molécula sintética no-péptica con un peso molecular de 185.23 daltones. Sus elementos químicos se expresan como $C_{12}H_{11}NO_5$ y su estructura es conocida. Se ha trabajado en la síntesis de pirfenidona. La pirfenidona ha sido fabricada y evaluada clínicamente como un fármaco anti-fibrótico de amplio espectro. La pirfenidona tiene propiedades anti-fibróticas por medio de: expresión TNF- α disminuida, expresión PDGF disminuida y expresión de colágenos disminuida. Varias Aplicaciones de Investigación de Fármacos Nuevas se encuentran actualmente en los archivos de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos. Las investigaciones Fase II en humanos se realizan actualmente o se han completado recientemente para la fibrosis pulmonar, glomérulo esclerosis renal y la cirrosis del hígado. Se han realizado otros estudios Fase II que se utilizaron para el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata, la cicatrización hipertrófica (queloides) y la artritis reumatoide.

Se sabe que un uso importante de la pirfenidona es proveer beneficios terapéuticos a pacientes que sufren de condiciones de fibrosis tales como el Síndrome Hermansky-Pudlak (HPS) que está asociado con la fibrosis pulmonar y la fibrosis pulmonar idiopática (IPF). La

pirfenidona demuestra una habilidad farmacológica para prevenir o eliminar tejido excesivo de cicatriz que se encuentra en la fibrosis asociada con tejidos de heridas incluyendo aquellos de los pulmones, piel, articulaciones, riñones, glándulas de próstata e hígado. Las investigaciones publicadas y no publicadas básicas y clínicas sugieren que la pirfenidona puede disminuir o inhibir sin peligro el crecimiento progresivo de las lesiones fibróticas, eliminar las lesiones fibróticas existentes y prevenir la formación de nuevas lesiones fibróticas que aparecen en las heridas de tejido.

Se entiende que un mecanismo en el cual la pirfenidona ejerce sus efectos terapéuticos son las acciones de modulación de citocina. La pirfenidona es un inhibidor potente de las citocinas fibrogénicas y el TNF- α . Está bien documentado que la pirfenidona inhibe la biosíntesis excesiva o libera varias citocinas fibrogénicas tales como TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF. Zhang S. et al., Diario de Oftalmología de Australia y Nueva Inglaterra, 26, S74-S76, 1998. Informes experimentales también muestran que la pirfenidona bloquea la síntesis y liberación excesiva de cantidades de TNF desde los macrófagos y otras células. Cain et al., Diario Internacional de Inmunofarmacología, 20:685-695 (1998).

CA

Como un fármaco de investigación, la pirfenidona se provee en forma de tabletas y cápsulas para administración oral. Se han probado y adoptado varias formulaciones en pruebas clínicas así como en otras 5 investigaciones y experimentos. La efectividad de la formulación se puede determinar por una pluralidad de factores, incluyendo la cantidad de pirfenidona que contiene, los tipos y cantidades relativas de excipientes farmacéuticamente aceptados utilizados, y el perfil del 10 paciente objetivo (por ejemplo, condiciones fisiológicas y genéticas, pronóstico de enfermedad, y características demográficas del paciente). Los cambios en estos factores causan cambios en la respuesta farmacocinética (PK) del paciente. Por esto, existe una necesidad en general de 15 formulaciones farmacéuticamente efectivas que provoquen respuestas farmacocinéticas aceptables en los pacientes, lo que optimiza las acciones terapéuticas de la pirfenidona.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20

Por lo tanto, el objetivo de esta invención es proveer formulaciones farmacéuticas de pirfenidona con la capacidad de acción terapéutica ventajosa. Es un propósito relacionado el proveer formulaciones farmacéuticas con la 25 capacidad de provocar y sostener las respuestas

farmacocinéticas deseables en el paciente que lo requiere. Otro propósito de esta invención es proveer métodos para tratamiento de condiciones fibróticas y otros trastornos mediados por citocinas al utilizar dichas formulaciones.

5 De conformidad con esta invención, se provee, en una modalidad, una cápsula que contiene una formulación farmacéutica de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona ~~pirfenidona~~ (pirfenidona), que incluye de un 5-30% de excipientes farmacéuticamente aceptables y 70-95% de pirfenidona en
10 peso.

De conformidad con otra modalidad, los excipientes incluyen desintegradores, rellenos y lubricantes. Ejemplos de desintegradores incluyen agar-agar, algenos, carbonato de calcio, carbometilcelulosa,
15 celulosa, arcillas, dióxido coloide de silicón, croscarmelosa de sodio, crospovidona, gomas, silicato de aluminio de magnesio, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y agentes entrelazadores de
20 polivinilpirrolidona hidroxipropilcelulosa, glicolato de almidón de sodio, y almidón. Ejemplos de aglutinantes celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona. Ejemplos de rellenos incluyen carbonato de calcio, fosfato de
25 calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio

tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa, derivados de dextrina, dextrina, dextrosa, fructuosa, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, sorbitol, 5 almidón, sucrosa, azúcar y xilitol. Ejemplos de lubricantes incluyen agar, estereato de calcio, oleato de etilo, laureato de etil, glicerina, palmitoestereato de glicerina, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, estereato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles, benzoato de sodio, 10 sulfato de lauril sódico, estearil sódico, sorbitol, ácido esteárico, talco, y estereato de zinc.

De conformidad con otra modalidad, de 2-10% en peso de la cápsula es desintegrador, 2-30% es aglutinante, 2-30% es rellenedor, y un 0.3-0.8% es lubricante. En otra 15 modalidad, de 2-10% en peso de la cápsula es desintegrador, 2-25% es aglutinante, 2-25% es rellenedor, y un 0.3-0.8% es lubricante. De conformidad con otra modalidad, los excipientes también incluyen povidona. En otra modalidad, de 1-4% en peso de la cápsula es povidona. De conformidad 20 con otra modalidad la cápsula incluye 100-400 mg de pirfenidona.

De conformidad con esta invención, se provee, en otra modalidad, un método para el tratamiento de la condición fibrótica. El método comprende administrar la 25 cápsula anteriormente mencionada a un paciente que sufre de

condición fibrótica. Los ejemplos de condiciones fibróticas incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, queloide, fibrosis dérmica, restenosis coronaria, y adherencias postoperatorias. Ejemplos de fibrosis pulmonar incluyen fibrosis pulmonar idiopática y Síndromes de Hermansky-Pudlak.

De conformidad con esta invención, se provee, en otra modalidad, un método para inhibir las acciones de citocinas en un paciente que sufre de un trastorno debido a dichas citocinas. El método comprende administrar la cápsula anteriormente mencionada al paciente. Ejemplos de citocinas incluyen TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF. Ejemplos de dicho trastorno incluyen esclerosis múltiple, artritis, asma, rinitis crónica y edema. En otra modalidad, el método además comprende administrar una o más cápsulas al paciente una o más veces al día, con una toma diaria total de pirfenidona mayor a 1200 mg. En varias modalidades se le administra al paciente una o más cápsulas dos o tres veces al día.

De conformidad con esta invención, se provee en otra modalidad, una cápsula con una cantidad efectiva de pirfenidona y excipientes farmacéuticamente aceptables. Cuando se administra al paciente la cápsula tiene la capacidad de sostener una respuesta farmacocinética aceptable. La respuesta farmacocinética se caracteriza por

uno o más aumentos incrementos en el T_{MAX} o los valores AUC que en la cápsula de pirfenidona que no contiene los excipientes farmacéuticamente aceptables. En varias modalidades, los métodos de tratamiento para administrar
5 dichas cápsulas se proveen a pacientes con condiciones fibróticas tales como la fibrosis pulmonar idiopática y Síndrome de Hermansky-Pudlak y trastornos causados por citocinas tales como TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra los cambios en las concentraciones promedio de suero de pirfenidona y su ácido 5-carboxil metabólico durante un tiempo en pacientes
15 humanos incluidos en uno de los estudios farmacocinéticos reportados: Shinogoi Fase II.

La Figura 2 es una tabla que muestra las concentraciones cuantitativas de tabletas de pirfenidona utilizadas en Shionogi Fase II.

20

La Figura 3 muestra los cambios en las concentraciones de suero de pirfenidona con el paso del tiempo en sujetos humanos después de una sola dosis de 400 mg de pirfenidona administrados oralmente en capsulas sin excipientes.

La Figura 4 muestra los cambios en las concentraciones de suero de pirfenidona con el paso del tiempo en sujetos humanos después de una sola dosis de 200-300 mg de pirfenidona administrados oralmente en capsulas con excipientes de conformidad con la modalidad de esta invención.

La Figura 5 es una tabla que muestra los valores PK en cápsulas con excipientes de conformidad con una modalidad de esta invención, comparados con los valores PK de cápsula sin excipientes que se utilizaron en Schmidt 1974, uno de los estudios PK anteriormente reportados.

La Figura 6 es una tabla que muestra la formulación de pirfenidona/excipiente contenida en cápsulas utilizadas en el estudio mostrado en la figura 4 y el estudio mostrado en la figura 8a-c.

La Figura 7 es una tabla que lista los componentes utilizados para preparar un lote representativo de formulación de pirfenidona/excipiente de la figura 6.

La Figura 8a-c lista las tablas que muestran la estabilidad de la formulación de pirfenidona/excipiente de la figura 6 a 25°C y 60% de humedad relativa (Figura 8a), 35°C y 65% de humedad relativa (Figura 8b) y 40°C y 75% de humedad relativa (Figura 8c).

La Figura 9a y 9b muestran una formulación representativa adicional de pirfenidona/excipiente en cápsulas contemplada en esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

A través de toda esta invención los términos relevantes se deben entender consistentemente con los significados típicos establecidos en la técnica relevante, esto es, la técnica de la química farmacéutica, medicina, biología, genética, biología molecular, bioquímica, fisiología, genómica, farmagenómica, bioinformática, biología computacional y químico-informática. Sin embargo, se proveen aclaraciones y descripciones posteriores para ciertos términos como se muestra a continuación:

15 Los términos farmacéutico, productos farmacéuticos, productos de fármacos, fármacos químicos, compuestos de fármacos, compuestos y químicos se utilizan indistintamente a través de la invención.

20 API, como se utiliza en la presente invención, se refiere a ingredientes farmacéuticos activos. En varias modalidades de esta invención, el API de formulación de la cápsula y la tableta es pirfenidona.

Los términos excipiente farmacéuticamente aceptable, excipientes farmacéuticamente compatibles y 25 excipientes se utilizan intercambiadamente en esta

invención. Estos se refieren a sustancias no API tales como desintegradores, aglutinantes, rellenos, y lubricantes utilizados en productos de formulación farmacéutica. Son generalmente seguros para administrarse a los humanos de conformidad con lo establecido en los estándares gubernamentales, incluyendo aquellos promulgados por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos.

Los desintegradores, como se utilizan en la presente invención, se refieren a uno o más agar-agar, algenos, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa, celulosa, arcilla, dióxido de silicón coloide, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma, silicato de aluminio de magnesio, metilcelulosa, poliacrilina potásica, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y agentes entrelazadores de hidroxipropilcelulosa polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón y almidón.

Los aglutinantes, como se utilizan en la presente invención, se refieren a una o más celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los rellenos, como se utilizan en la presente invención, se refieren a uno o más carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de

calcio tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa, derivados de dextrina, dextrosa, fructuosa, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, sorbitol, almidón, 5 sucrosa, azúcar y xilitol.

Los lubricantes, como se utilizan en la presente invención, se refieren a uno o más agar, estereato de calcio, oleato de etilo, laureato de etilo, glicerina, palmitoestereato de glicerina, aceite vegetal hidrogenado, 10 óxido de magnesio, estereato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles, benzoato de sodio, sulfato lauril sódico, estearil sódico, sorbitol, ácido esteárico, talco y estereato de zinc.

Las cápsulas, como se utilizan en la presente 15 invención, se refieren a un recipiente, normalmente seguro listo para disolverse que contiene ciertos productos farmacéuticos. En una modalidad, la cápsula está hecha de gelatina. Otras matrices de sustancias adecuadas tales químicos totales de polímeros sintéticos pueden ser 20 utilizadas que contienen propiedades parecidas a la gelatina y que se pueden utilizar en la fabricación de cápsulas de pirfenidona de conformidad con las modalidades alternativas de esta invención.

AUC, como se utilizan en la presente invención, 25 se refiere al área debajo de la curva que representa los

cambios en las concentraciones de pirfenidona en la sangre con el paso del tiempo.

C_{MAX} , como se utilizan en la presente invención, se refiere al máximo valor de concentración de sangre que se muestra en la curva que representa los cambios en las concentraciones de pirfenidona en la sangre con el paso del tiempo.

T_{MAX} , como se utilizan en la presente invención, se refiere al tiempo máximo que le toma a la concentración de pirfenidona en la sangre para alcanzar su máximo valor.

$T_{1/2}$, como se utilizan en la presente invención, se refiere al tiempo que le toma a la concentración de pirfenidona en la sangre para declinarse a una mitad de su valor máximo.

En conjunto, AUC, C_{MAX} , T_{MAX} y T_{12} , son los parámetros farmacocinéticos principales que caracterizan las respuestas farmacocinéticas de un producto de fármaco en particular tal como la pirfenidona en un sujeto animal o humano.

Estudios farmacocinéticos reportados de la pirfenidona

Se han reportado varios estudios farmacocinéticos en sujetos humanos incluyendo uno en varones adultos saludables (Schmidt RM, Ritter A y Margolin S, 1974,

Biodisponibilidad de las Cápsulas de Pirfenidona después de la Administración Oral (60-244-73, octubre 11, 1974, Affiliated American Research Inc., Princeton, New Jersey, de en la presente invención en adelante "Schmidt 1974") y
5 dos en estudios en pacientes con fibrosis pulmonar (Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S e Izumi T, 2002, Tratamiento de un año de Uso Compasivo de Etiqueta Abierta con Pirfenidona en Pacientes con Fibrosis Pulmonar Crónica, Intern Med 41: 1118-1123, de en la presente
10 invención en adelante "Nagai 2002"; y Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E et al, 2005 Prueba Controlada con Doble-Ciego y Placebo de Pirfenidona en Pacientes con Fibrosis Ideopática Pulmonar, Am J Respir Crit Care Med., de en la presente invención en adelante "Shionogi Fase II").

15 Schmidt 1974 examinó la farmacocinética de una dosis individual de pirfenidona. La pirfenidona fue administrada oralmente en 10 adultos varones sanos en dosis de 100, 200 y 400 mg. En el día 2, una dosis individual de 100 mg fue administrada a cada sujeto. En el día 3, una
20 dosis individual de 200 mg fue administrada a cada sujeto. En el día 5, una dosis individual de 400 mg fue administrada a cada sujeto. Esta última dosis individual fue analizada por la farmacocinética. Se recolectaron muestras de plasma sanguíneo antes de administrar las dosis
25 y 0.25, 2, 4 y 6 horas después de la dosificación. Las

concentraciones de pirfenidona en el plasma se determinaron por cromatografía de gas. Los valores resultantes de los parámetros de farmacocinética son: $C_{MAX} = 6.3 \pm 2.5 \text{ } \mu\text{g/mL}$, $T_{MAX} = 0.9 \pm 0.3 \text{ hrs.}$, $AUC_{6hr} = 20.8 \pm 10.0 \text{ } \mu\text{g/mL hr}$ y $T_{1/2} =$
5 $2.2 \pm 0.6 \text{ hrs.}$

Nagai 2002 incluyó 10 pacientes varones con fibrosis pulmonar. Los sujetos fueron sometidos un escalamiento de dosis empezando con una dosis inicial de 400 mg por varios días a una dosis de mantenimiento de 40
10 mg/kg/día. Los análisis de farmacocinética se realizaron en 10 sujetos en el día 1 cuando se les administró la dosis de 400 mg. Las muestras de plasma se recolectaron en 0, 0.25, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de administrar la dosis. Los valores farmacocinéticos fueron calculados. C_{MAX}
15 $= 3.0 \text{ a } 7.2 \text{ } \mu\text{g/mL}$, y AUC_{24hr} fue de 16.9 a 66.4 $\mu\text{g/mL hr}$.

Shionogi Fase II incluyó muestreos en serie en un subconjunto de 15 pacientes de una cohorte de pirfenidona (13 masculinos y 2 femeninos). En el día 1 una dosis individual de 200 mg se administró a cada uno de los 15
20 pacientes y las muestras de suero se recolectaron antes de administrar la dosis y a 0.5, 1, 2 y 3 horas después de la dosis. La Figura 1 muestra los cambios en las concentraciones de suero promedio de pirfenidona observadas y su metabolito de 5-ácido carboxílico con el paso del
25 tiempo. Los valores de los parámetros farmacocinéticos se

calcularon, mismos que fueron: $C_{MAX} = 2.7 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$, $T_{MAX} = 1.8 \pm 1.1 \text{ hrs.}$, $AUC_{4hr} = 7.3 \pm 1.6 \mu\text{g/mL hr}$ y $T_{1/2} = 3.5 \pm 2.2 \text{ hrs.}$

Las formulaciones en estos estudios anteriores reportados fueron diferentes. Schimdt 1974 utilizó una cápsula incluyendo 100% de pirfenidona. Nagai 2002 y Shionogi Fase II utilizaron tabletas de pirfenidona que incluyó ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el producto de fármaco utilizado en Shionogi Fase II fue formulada como tabletas de 200 mg de pirfenidona comprimidas con cubierta. Las tabletas de Shionogi Fase II incluyeron excipientes farmacéuticamente aceptables. La Figura 2 es una tabla que lista los ingredientes de las tabletas de Shionogi Fase II y las cantidades de cada ingrediente. Como se muestra la tableta núcleo fue de 285 mg, en la cual 200 mg fue API. Varias cantidades de desintegradores, rellenos, aglutinantes, y lubricantes fueron incluidas. Con la adición de la capa, el peso total de la tableta Shionogi Fase II fue de 296.4 mg.

Un estudio farmacocinética adicional se realizó con una dosis individual de 4 cápsulas de 100 mg cada una conteniendo 100% de pirfenidona. Diez voluntarios humanos se incluyeron en este estudio. 15 minutos después de la ingestión oral de 400 mg de pirfenidona, la concentración

promedio de suero de pirfenidona alcanzó 3.97 mg/mL. En una hora, la concentración promedio de suero alcanzó 5.57 mg/mL y a las seis horas 1.63 mg/mL. La Figura 3 es una gráfica de los niveles de pirfenidona con el paso del tiempo resumidos en este estudio. Como se puede observar, el nivel máximo de suero de pirfenidona se alcanzó entre una y tres horas. El valor $T_{1/2}$ se calculó a 2.87 ± 0.22 hrs.

Formulación de cápsula de pirfenidona con
10 excipientes

Aquellas personas con habilidades en investigación y fabricación farmacéutica conocen, por lo general, que las formulaciones de tabletas permiten generosas adiciones de ingredientes no API, incluyendo excipientes y sustancias para capa, especialmente un alto porcentaje de rellenos. Sin embargo, la adición de ingredientes no API puede limitar la cantidad de API que tiene cada tableta. En contraste, las formulaciones de cápsulas tienden a facilitar la inclusión de un alto porcentaje de API con pocos o ningún componente no API. Las cápsulas pueden permitir la inclusión de cantidades mayores de aglutinantes, en lugar de rellenos como se utiliza con mayor frecuencia en tabletas. Donde se desea un alto porcentaje de API y los excipientes específicos se sabe que

son esenciales, las formulaciones de cápsulas se adoptan frecuentemente.

Para estar seguros, ninguna formulación de pirfenidona fabricada o reportada a la fecha contiene
5 excipientes. La presente invención provee una nueva formulación de cápsula con ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables. De conformidad con esta modalidad, esta nueva formulación de cápsula tiene la capacidad de provocar respuestas farmacocinéticamente
10 ventajosas en sujetos humanos. En otra modalidad, esta nueva formulación de cápsula facilita la disolución y mejora la fluidez en el proceso de fabricación de cápsulas.

Esta formulación de cápsula incluye 100-400 mg de pirfenidona. Se agregan uno o más excipientes
15 farmacéuticamente aceptables en varias modalidades. Por ejemplo, en una modalidad, 2-10% en peso de la cápsula es un desintegrador. 2-30% es aglutinante, 2-30% es rellenedor y 0.3-0.8 es lubricante. Como se describe al principio de la Descripción Detallada, se pueden incluir una multitud de
20 sustancias adecuadamente como desintegradores, aglutinantes, rellenedores y lubricantes. Un ejemplo es utilizar estereato de magnesio como lubricante, la celulosa cristalina como aglutinante y la croscarmelosa como desintegrador. En una modalidad en particular, la

formulación de la cápsula también incluye povidona. La povidona puede constituir el 1-4% del peso de la cápsula.

La cubierta de la cápsula puede fabricarse de gelatina dura en una modalidad. La cubierta puede ser clara
5 u opaca, blanca o con color en varias modalidades. La cápsula tamaño 1 es la modalidad preferida. Otros tamaños se pueden adoptar en modalidades alternativas.

La fabricación de cápsula de pirfenidona se basa en la formulación de cápsulas en varias modalidades que
10 incluyen una serie de pasos. Estos pasos son: preparar la granulación de pirfenidona, secado de fluidos en lecho, molido, mezcla de lubricación, encapsulado y empaque en lote.

La preparación de la granulación de pirfenidona
15 se puede hacer en la siguiente secuencia. Primero, se mezcla la povidona con agua y se disuelve utilizando una mezcladora elevada. Segundo, la pirfenidona se muele con croscarmelosa y celulosa microcristalina para romper cualquier terrón. Tercero, se agregan la pirfenidona
20 molida, la croscarmelosa y la celulosa cristalina en un granulador fino y se mezcla. Cuarto, la povidona y la solución de agua se agregan a la mezcla. Quinto, la granulación de pirfenidona se mezcla por un periodo adicional después de que la povidona y la solución de agua
25 se han agregado por completo.

El proceso de secado de fluido en lecho se puede realizar en un Lecho Secador de Fluidos con una temperatura interior de 60°C. El proceso de molido se puede realizar utilizando un molino adecuado tal como el Quadro Comil®. El

5 proceso de mezcla de lubricación se puede realizar al agregar una cantidad apropiada de croscarmelosa y estereato de magnesio. La granulación de pirfenidona se puede mezclar de nuevo en este punto. Luego, la granulación de pirfenidona es encapsulada utilizando un encapsulador

10 adecuado en dos piezas, tamaño 1, cápsulas de gelatina a un rendimiento para una dosis deseada de pirfenidona de 100-400 mg. La dosis de 200-300 mg es el rendimiento en la modalidad preferida. Para concluir el proceso de fabricación de cápsulas, las cápsulas terminadas se pueden

15 empacar en bolsas dobles de polietileno aseguradas y almacenadas a temperatura ambiente controlada. Aquellos con habilidades en la investigación de fármacos y la fabricación de fármacos apreciarán que algunos de los pasos anteriores se pueden modificar u omitir, y se pueden

20 incluir pasos adicionales, sin alterar materialmente el resultado de la fabricación.

En la figura 6, se provee una composición ejemplar de las cápsulas que contienen formulación de pirfenidona/excipientes que fue preparada y probada. Se

25 preparó un lote representativo de formulación de

pirfenidona/excipientes utilizando métodos de formulación en húmedo para combinar los componentes listados en la figura 7.

Los estudios farmacocinéticos se realizaron en las cápsulas de pirfenidona en la presente invención. Un primer estudio mostrado en la figura 4 presenta cambios en la concentración de suero con el paso del tiempo en 4 grupos de sujetos a quienes se les administró una dosis individual de 267 mg de formulación de pirfenidona en cápsulas de la figura 6. Las cuatro líneas de esta gráfica, A, B, C, y D, representan cuatro diferentes grupos de sujetos: A, sujetos en ayunas; B, sujetos en ayunas con antiácido administrado; C, sujetos alimentados; y D, sujetos alimentados y con antiácido administrado.

En otro estudio farmacocinético, se incluyeron dos grupos de sujetos humanos con dieta normal, cada uno con 13 sujetos. Un grupo (Grupo I) no recibió antiácido, mientras que el otro grupo (Grupo II) recibió antiácido. La formulación de la cápsula de pirfenidona de la figura 6 se administró a cada sujeto. La Figura 5 es una tabla que resume los valores PK resultantes para ambos grupos (Grupos I y II de cápsulas) comparados con los valores reportados en Schmidt 1974. Como se muestra en la figura 5, T_{MAX} es significativamente más largo (un aumento incrementado al doble en cada uno de los Grupos I y II) para estas cápsulas

que contienen excipientes que el que fue reportado en Schimdt 1974. AUC también es significativamente más alto (incrementado aproximadamente al doble en cada uno de los Grupos I y II) para estas cápsulas que contienen
5 excipiente que el que fue reportado por Schimdt 1974. Los valores AUC se calcularon durante un periodo de tiempo de cero al infinito. Los valores de C_{MAX} y $T_{1/2}$ también son mayores o comparables con aquellos reportados en Schimdt.

Estos valores PK resultantes, especialmente los
10 incrementados en T_{MAX} y AUC, indican una fase de absorción prolongada en las cápsulas de pirfenidona con excipientes de conformidad con la presente invención. En consecuencia, las cápsulas son con la capacidad de sostener acciones terapéuticas prolongadas en un paciente. Por lo tanto, en
15 comparación con las cápsulas sin excipientes, como se utilizaron en Schimdt 1974, la formulación de las cápsulas sin excipientes, como se utilizaron en Schimdt 1974, la formulación de cápsula con excipientes puede ser ventajosa cuando se administran a un paciente que las requiere, por
20 lo tanto provocando respuestas farmacocinéticas deseables en el paciente. Mientras dichas respuestas PK deseables son resultados sorprendentes, es concebible que los aglutinantes tales como la celulosa microcristalina o la povidona, interactúen favorablemente con el grupo de
25 carbonil amida de la pirfenidona formando un complejo fugaz

que después se puede desasociar, lo que resulta en un programa de estructura lenta en la concentración de pirfenidona en el plasma, o una disminución o clarificación lenta en la concentración de plasma.

5 Con base en un T_{MAX} y $T_{1/2}$ más largo, se puede instrumentar un régimen simplificado de dosis, por ejemplo, cambiar de tres veces al día a dos veces al día, lo que es posible que resulte en mayor aceptación en el paciente. Además, un C_{MAX} mayor sugiere que se reduzca la dosis diaria
10 sin alterar los efectos terapéuticos de la pirfenidona. Una dosis reducida diaria puede llevar a una reducción o eliminación de la toxicidad y otros efectos adversos del fármaco.

 Además de las ventajas terapéuticas de las
15 formulaciones de pirfenidona/excipientes que se proveen en la presente invención, estas cápsulas y formulaciones también muestran buena estabilidad bajo varias condiciones de almacenamiento con el paso del tiempo. En algunas modalidades, bajo ciertas condiciones de almacenamiento,
20 las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes provistas en la presente invención pueden permanecer estables al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses o 48 meses. Por ejemplo, bajo condiciones de almacenamiento de 25°C y 60%
25 de humedad relativa, las cápsulas y las formulaciones de

pirfenidona/excipiente que se proveen en la presente invención pueden permanecer estables por al menos o aproximadamente al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses o 48 meses.

5 En otro ejemplo bajo condiciones de almacenamiento de 30°C y 65% de humedad relativa, las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipiente que se proveen en la presente invención pueden permanecer estables por al menos o aproximadamente al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12

10 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses o 48 meses. En otro ejemplo bajo condiciones de almacenamiento de 40°C y 75% de humedad relativa, las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipiente que se proveen en la presente invención pueden permanecer estables por al menos o

15 aproximadamente al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses o 12 meses.

En algunas modalidades, la estabilidad de las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipiente que se proveen en la presente invención, se determinan al medir

20 el rango de disolución de las cápsulas y/o formulaciones de pirfenidona/excipiente almacenados. Cualquiera de los métodos de disolución que se proveen en la presente invención u otros conocidos en la técnica se puede realizar para determinar la estabilidad de las cápsulas y las

25 formulaciones de pirfenidona/excipiente. Las medidas de

disolución son métodos *in Vitro* conocidos en la técnica para ser representativos para los valores *in vivo* T_{MAX} y AUC de un sujeto cuando se almacenan las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipiente, por ejemplo, bajo las condiciones que se ejemplifican abajo para una cantidad de tiempo indicada. Típicamente, un indicativo de nivel de disolución de un nivel aceptable de estabilidad es una disolución al menos o por lo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más de la pirfenidona en las cápsulas que se proveen en la presente invención. Se pueden realizar cualquiera de la variedad de métodos de disolución que se proveen en la presente invención u otros conocidos en la técnica para determinar la estabilidad de las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes. Por ejemplo, la disolución se puede determinar de conformidad con el método de farmacopea para disolución especificado en USP29.

La estabilidad de las cápsulas y las formulaciones de pirfenidona/excipientes se demuestran en los resultados presentados en la figura 8. La formulación de cápsula de pirfenidona de 267 mg de la figura 6 fue almacenada por 18 meses bajo diferentes condiciones de almacenamiento: 25°C y 60% de humedad relativa, 30°C y 65% de humedad relativa y 40°C y 75% de humedad relativa. La figura 8 muestra que la disolución de la cápsula y las

formulaciones de pirfenidona/excipientes a 25°C y 60% de humedad relativa, y 30°C y 65% de humedad relativa no tuvo cambios apreciables durante el periodo inicial de 12 meses. El análisis de disolución se realizó de conformidad con el método de disolución de la farmacopea especificada en USP29 utilizando aparatos (paletas) con agua como solvente y una especificación de Q=70% de la reivindicación de etiqueta en 30 minutos. También se muestra en la figura 8, el nivel de impurezas en cada formulación, como lo determina HPLC, que fue de menos del 0.05% durante un periodo de 18 meses. Además el contenido de humedad, como lo determina el método Kart Fischer, todos los puntos de tiempo (40°C, 75% HR en 18 meses) menos uno, permanecieron por debajo del 2%, y el contenido de humedad de todas las muestras permanecieron menores al 2.5% durante el periodo de 18 meses. Finalmente, el porcentaje de pirfenidona en cada muestra, como lo determina HPLC, no mostró degradación apreciable durante el periodo de 18 meses.

Además de la formulación provista en la presente invención en la figura 6, se contemplaron formulaciones adicionales en las Figuras 9a y 9b.

Indicaciones terapéuticas

Una modalidad de esta invención provee métodos para tratar condiciones fibróticas y otros trastornos provocados por citosina. Estos métodos comprenden administrar las cápsulas de pirfenidona que contienen excipientes de esta invención a un paciente que sufre de condiciones fibróticas o un trastorno provocado por citosina. La dosis puede ser dos veces al día o tres veces al día, con una o más cápsulas por toma. De conformidad con una modalidad en particular, la toma diaria total es al menos 1200 mg de pirfenidona. La toma diaria puede variar, dependiendo del perfil del paciente, incluyendo, entre otras cosas, las características demográficas del paciente, condiciones fisiológicas y genéticas y pronóstico de enfermedades. Por ejemplo, un niño o un adulto mayor se le puede administrar una cantidad diaria menor que la que se le administra a un adulto ordinario.

La actividad antifibrótica de la pirfenidona se demuestra *in vivo* en modelos animales de fibrosis, así como en estudios de cultivo de células *in Vitro* con fibroblastos pulmonares de humanos o animales, fibroblastos epidérmicos y células parecidas a fibroblastos. Estos datos nos indican que la pirfenidona puede ser un agente efectivo para prevenir y tratar adherencias postoperatorias, fibrosis del

miocardio, fibrosis renal, cirrosis del hígado, ateroescclerosis y otros trastornos fibróticos. Los cultivos de células *in Vitro* con células humanas mesénquimas parecidas (incluyendo fibroblastos de los pulmones, 5 fibroblastos de la piel, células estromales de próstata y células renales mesangiales, etc) han mostrado inhibición farmacológica por pirfenidona de proliferación excesiva de células inducida por factores de crecimiento de citosina (TFG- β 1, bFGF, PDGFm y EGF). En un medio de cultivo de 10 células, concentraciones graduadas de pirfenidona fueron efectivas en niveles caracterizada porque fueron menores de diez a veinte veces que aquellos que ejercen cualquier efecto farmacológicamente tóxico en las células.

En el sitio de la lesión, de otra manera las 15 células residentes normales (por ejemplo, fibroblastos, pericitos, células mesangiales, astrositos, microglios, y oligodendrocitos) fabrican y descargan altas concentraciones de factores de crecimiento dentro de los espacios adyacentes de tejido. Estas fuentes residentes de 20 altos niveles patológicos de factores de crecimiento son directamente responsables de niveles excesivos persistentes de factores de crecimiento. Ellos causan la formación excesiva y dañina de colágenos o matrices de amiloides así como daño a las células adyacentes, la disfunción de 25 órganos asociada y con frecuencia, malformación de órganos.

TGF- β 1 es un péptido potente de crecimiento relacionado cuyos efectos se pueden observar en concentraciones femtomolares. Aparece como ubicuo y es un regulador bifuncional de proliferación de células *in Vitro*.
5 Actúa ya sea como mitógeno o inhibidor del crecimiento dependiendo de la concentración de tejido y el estado de la confluencia de células. (L.J. Striker et al Lab. Invest. 64:466-456, 1991). En incisiones de la piel, después de atraer los macrófagos y fibroblastos, TGF- β 1 mejora la
10 formación de matriz extracelular al incrementar la transcripción de genes de colágeno y fibronectina, disminuyendo la secreción de proteasas, incrementando la secreción de inhibidores de proteasa e incrementando la transcripción de receptores de células para las matrices de
15 proteínas.

Las actividades antifibróticas de la pirfenidona han sido demostradas *in vivo* en animales de laboratorio con lesiones fibróticas con cultivos de células de fibroblastos pulmonares de humano (W138), y observadas en pruebas piloto
20 abiertas en pacientes con fibrosis pulmonar severa, hipertrofia benigna de próstata o queloides. La pirfenidona puede selectivamente disminuir el aumento de cicatrices o remodela o remueve el tejido de cicatriz o la fibrosis. La disfunción causada por lesiones por fibrosis se puede
25 mejorar por la reducción o remoción de la lesión fibrótica

seguido de un tratamiento de pirfenidona. Aparentemente, las funciones del órgano y el tejido se pueden restaurar aún después de la presencia de fibrosis por varios años. Cuando se administra inmediatamente después de un injerto, tal como un trauma, infección o alergia, a un tejido, la pirfenidona puede también prevenir la formación excesiva de tejido de cicatriz, o lesiones fibróticas, y, de esta manera, ayuda a retener la función normal y la apariencia del tejido.

10 La pirfenidona puede causar remoción de tejido fibrótico colágeno excesivo por medio de la acción fagocítica de los fibroblastos locales. Esto se ha observado por examen de secciones histológicas del tejido pulmonar bajo el microscopio en perros, ratones, gatos y
15 hámsteres con fibrosis pulmonar tratados con pirfenidona, y también por medio de micrografías de electrones de secciones histológicas de tejido pulmonar tomado de hámsteres con asbestosis inducida experimentalmente que fueron tratados con pirfenidona. No ocurrió ninguna
20 infiltración de neutrófilos que inducen la inflamación, células PMN, monolitos y linfocitos.

La proliferación mejorada de fibroblastos W138 en exposición *in Vitro* a PDGF o bFGF puede ser bloqueada por pirfenidona agregada al medio de crecimiento de células. La
25 pirfenidona también inhibe el crecimiento inducido de TGF-

β1 en cultivos de salida de fibroblastos pulmonares y dérmicos.

Los hallazgos clínicos en humanos después del tratamiento con pirfenidona han sido consistentes con los efectos antifibróticos observados en animales de laboratorio. Pruebas piloto clínicas abiertas con pirfenidona oral se han realizado con pacientes que padecen asbestosis pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, fibrosis ideopática pulmonar, esclerodermis con fibrosis pulmonar, y Síndrome de Hermansky-Pudlak caracterizado por fibrosis pulmonar.

El criterio clínico para una respuesta benéfica durante los primeros meses de pirfenidona incluyen la reducción en la incidencia de tos, reducción en los requisitos de oxígeno suplementario, incremento en la tolerancia al ejercicio, disnea reducida durante el ejercicio, mejora pulmonar, reanudación de tareas diarias normales, ganancia de peso y supervivencia. Durante los primeros meses, la función pulmonar se mide por rayos X del pecho, espirometría, o difusión CO (DLCO) que mostró muy pocos, si no es que ningún, cambio. Sin embargo, después de 4 a 6 meses en pirfenidona, la inhibición o bloqueo del deterioro posterior de la función pulmonar fue evidente por las pruebas de función pulmonar, capacidad vital (VC) en la capacidad desactivada del pulmón para el monóxido de

carbono (DLCO). Estas observaciones generales se comparan favorablemente con aquellas descritas por Van Barneveld et al (AMER. Rev. Respr. Dis., vol. 135, 48-51, 1987), durante una recuperación espontánea de pacientes con neumonitis pulmonar inducida por bleomicina (primera etapa de la fibrosis).

Martinet et al (NE Tour. Med., vol 317, 202-209, 1987) ha descrito una liberación exagerada de PDGF por macrófagos alveolares en pacientes con fibrosis idiopática pulmonar. La demostración *in Vitro* de la inhibición de la pirfenidona de la mitogénesis y la formación mejorada de colágeno causado por factores de crecimiento (bFGFm PDGF y TGF- β 1) puede explicar en parte la acción antifibrótica benéfica *in vivo* de la pirfenidona.

En una prueba piloto abierta de la pirfenidona en varones mayores con hipertrofia de próstata avanzada benigna (BPH, crecimiento fibroso no canceroso de la glándula prostática masculina), los pacientes experimentaron mejoras en el desempeño funcional basado en criterios objetivos. Después de tomar pirfenidona por vía oral, la urgencia frecuente de la vejiga urinaria fue mejorada y la nocturna rara vez ocurrió. En otra prueba piloto abierta, aplicaciones tópicas de linimento de pirfenidona en sitios quirúrgicos inmediatamente después de la resección queloide ha prevenido la recurrencia de

queloides en pacientes que se observaron en los siguientes dos años. Cada uno de estos pacientes tiene una historia previa de reecrecimiento de queloides después de dicha cirugía. La pirfenidona puede inducir la remodelación de las lesiones fibróticas de la piel para reducir o eliminar los queloides, reducir o eliminar cicatrices en la piel y eliminar o disminuir las contracturas de cicatrices hipertróficas (lesiones posteriores a quemaduras). En una condición similar, la pirfenidona también actúa para inhibir las adherencias postoperatorias.

Por lo tanto, las investigaciones clínicas bajo diseños de protocolo controlados y pruebas de etiqueta abierta han demostrado que la pirfenidona ejerce acciones antifibróticas y citoprotectoras. Los efectos secundarios observados después de la administración oral fueron relativamente bajos (somnolencia, náusea gástrica y salpullido fotosensible). No se reportaron efectos secundarios serios.

En resumen, con base en la actividad inhibidora de la pirfenidona TNF- α (citoprotectora), la formulación de la cápsula de la presente invención puede ser administrada de conformidad con ciertas modalidades de esta invención para tratar pacientes que sufren de los siguientes trastornos:

1) Síndromes del sistema nervioso central, recaída en esclerosis múltiple, esclerosis múltiple primaria y secundaria, esclerosis múltiple espinal, malaria cerebral, viral o infecciones bacteriales del SNC, 5 meningitis bacterial, trastornos "autoinmunes" del sistema nervioso central (SNC), infarto del SNC, edema cerebral, Síndrome de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y contusión o conmoción cerebral;

10 2) Síndromes de músculos-esqueleto, artritis reumatoide, artritis inducida por trauma, artritis causada por infección microbiana o por parásito, tendinitis y artritis inducida por productos o fármacos medicinales (incluyendo pequeñas moléculas sintéticas tales como 15 péptidos o proteínas purificadas naturalmente o sintetizadas);

3) Síndromes pulmonares, síndrome agudo de incomodidad respiratoria en adultos, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedad obstructiva 20 pulmonar crónica (EOPC) y sarcoidosis pulmonar.

4) Síndromes del sistema inmunológico, inflamatorios o tóxicos; síndrome de shock por endotoxemia, shock séptico, enfermedad injerto-hospedero, vasculopatía por aloinjerto, shock hemorrágico, lesión de repercusión 25 del cerebro o miocardio, quemaduras térmicas, lesión por

radiación, lesiones generales o traumas dérmicos o contusiones, granuloma eosinofílico, diabetes mellitus (Tipo II) o lupus sistémico eritromatoso.

5) Síndromes gastrointestinales, enfermedad de Crohn,
5 colitis ulcerativa y trastornos inflamatorios del hígado; y

6) Falla congestiva del corazón.

Además, con base en la actividad antifibrótica de la pirfenidona, la formulación de la cápsula de la presente invención se puede administrar de conformidad con otras
10 modalidades para tratar pacientes que sufren de los siguientes trastornos: fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar por radiación y por fármacos, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, queloides, adherencias postoperatorias, hipertrofia benigna de próstata en humanos, aterosclerosis, fibrosis dérmica y restenosis
15 coronaria.

Se entiende que la descripción, ejemplos específicos y datos, a la vez que indican modalidades ejemplares, se proveen como una ilustración y no intentan limitar las varias modalidades en la presente invención. Todas las referencias
20 mencionadas en la presente invención por cualquier razón, se incorporan específicamente y completamente como referencia. Varios cambios y modificaciones dentro de la presente invención serán aparentes al experto en la técnica desde la descripción y datos contenidos en el mismo y por lo tanto, son considerados
25 como parte de varias modalidades de esta invención.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como
5 prioridad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Una cápsula que comprende una formulación
10 farmacéutica de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona, de conformidad dicha formulación farmacéutica comprende en peso, 5-30% de excipientes farmacéuticamente aceptables y 70-95% de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

2.- La cápsula de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizado porque dichos excipientes comprenden uno o más desintegradores, aglutinantes, rellenos y lubricantes.

3.- La cápsula de conformidad con la
reivindicación 2, caracterizada porque dichos
20 desintegradores comprenden uno o más entre agar-agar, algenos, carbonato de calcio, carbometilcelulosa, celulosa, arcillas, dióxido coloidal de silicón, croscarmelosa de sodio, crospovidona, gomas, silicato de aluminio de magnesio, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato
25 de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y

agentes entrelazadores de polivinilpirrolidona hidroxipropilcelulosa, glicolato de almidón de sodio, y almidón.

4.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque dichos aglutinantes comprenden una o más celulosa microcristalina, hidroximetil celulosa, hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

5.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque dichos rellenos comprenden uno o más entre carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa, derivados de dextrina, dextrina, dextrosa, fructuosa, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, sorbitol, almidón, sucrosa, azúcar y xilitol.

6.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque dichos lubricantes comprenden uno o más agar, estereato de calcio, oleato de etil, laureato de etil, glicerina, palmitoestereato de glicerina, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, estereato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles, benzoato de sodio, sulfato de lauril sódico, estearil sódico, sorbitol, ácido esteárico, talco, y estereato de zinc.

7.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque dicho desintegrador es 2-10% en peso, dicho aglutinante es 2-30%, dicho rellenedor es 2-30% y dicho lubricante es 0.3-0.8%.

5 8.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque dichos excipientes también comprenden povidona.

9.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el peso de dicha
10 povidona es 1-4%.

10.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la cápsula comprende 100-400 mg de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.

11.- Un método para tratar la condición
15 fibrótica, que comprende administrar la cápsula de conformidad con la reivindicación 1, a un paciente que sufre de dicha condición fibrótica.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque dicha condición
20 fibrótica es una de las fibrosis pulmonares, fibrosis hepáticas, fibrosis cardíacas, queloides, fibrosis dérmica, restenosis coronaria y adherencias postoperatorias.

13.- El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque dicha fibrosis

pulmonar es una de las fibrosis pulmonares idiomáticas y el Síndrome de Hermansky-Pudlak.

14.- Un método para inhibir las acciones de las citocinas en pacientes que sufren de trastornos derivados
5 de dichas citocinas, dicho método comprende la administración de la cápsula de conformidad con la reivindicación 1, a dicho paciente.

15.- El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque dichas citocinas
10 comprenden uno o más TNF- α , TGF- β 1, BFGF, y EGF.

16.- El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque dicho trastorno es uno entre esclerosis múltiple, artritis, asma, rinitis crónica y edema.

15 17.- El método de conformidad con la reivindicación 11 o 14, que además comprende la administración de una o más de dichas cápsulas a dicho paciente una o más veces al día, caracterizada porque la
toma total de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona es por lo
20 menos de 1200 mg diarios.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque dichas una o más cápsulas son administradas al paciente dos veces al día.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque dichas una o más cápsulas son administradas al paciente tres veces al día.

20.- Un método para tratar la condición fibrótica pulmonar, que comprende administrar al paciente que sufre de dicha condición una cápsula que comprende 70-95% en peso de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y 5-30% de excipientes farmacéuticamente aceptables.

21.- Una cápsula que comprende una cantidad efectiva de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque dicha cápsula tiene la capacidad de sostener una respuesta farmacocinética medible en el paciente, caracterizada porque dicha respuesta farmacocinética se caracteriza por un incremento al doble de los valores T_{MAX} comparados con la cápsula de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que no contiene excipientes farmacéuticamente aceptables.

22.- Una cápsula que comprende una cantidad efectiva de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque dicha cápsula tiene la capacidad de sostener una respuesta farmacocinética medible en el paciente, caracterizada porque dicha respuesta farmacocinética se caracteriza por un incremento al doble de los valores AUC comparados con la

cápsula de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona que no contiene excipientes farmacéuticamente aceptables.

23.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 21 o 22, caracterizada porque los
5 excipientes comprenden uno o más desintegradores, aglutinantes, rellenos y lubricantes.

24.- La cápsula de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque los excipientes también comprenden povidona.

10 25.- Un método para tratar la condición fibrótica que comprende administrar la cápsula de conformidad con la reivindicación 21 o 22 a un paciente que sufre de dicho trastorno.

15 26.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque dicha condición fibrótica es una fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, queloide, fibrosis dérmica, restenosis coronaria, y adherencias postoperatorias.

20 27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque dicha fibrosis pulmonar es una fibrosis pulmonar idiopática o el Síndrome de Hermansky-Pudlak.

25 28.- Un método para inhibir las acciones de las citocinas en un paciente que sufre de un trastorno causado por las mismas, dicho método comprende la administración de

la cápsula de conformidad con la reivindicación 21 o 22 a dicho paciente.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque las citocinas
5 comprenden uno o más TNF-a, TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque dicho trastorno es uno de esclerosis múltiple, artritis, asma, rinitis crónica y edema.

10 31.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el peso de dicho desintegrador es 2-10%, dicho aglutinante es 2-25%, dicho rellenedor es 2-25% y dicho lubricante es 0.3-0.8%

15 32.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha cápsula y dicha formulación son estables por lo menos 18 meses.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque dicha cápsula y dicha formulación son estables por lo menos 18 meses cuando
20 se almacenan a 25°C y 60% de humedad relativa.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque dicha cápsula y dicha formulación son estables por lo menos 18 meses cuando se almacenan a 30°C y 65% de humedad relativa.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha cápsula y dicha formulación son estables por lo menos 12 meses cuando se almacenan a 40°C y 75% de humedad relativa.

5 36.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-35, caracterizado porque la estabilidad de dicha cápsula y dicha formulación se determina por análisis de disolución.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se provee una formulación de capsula de pirfenidona que incluye excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, esta formulación tiene la capacidad de
5 sostener respuestas farmacocinéticas deseables en un paciente. Además se proveen métodos para tratar condiciones fibróticas y otros trastornos mediados por citosina administrando capsulas de pirfenidona de dicha formularon a un paciente que las requiera.

Niveles de suero de pirfenidona y sus metabolitos después de una dosis de 200 mg. suministrada en tabletas Shionogi

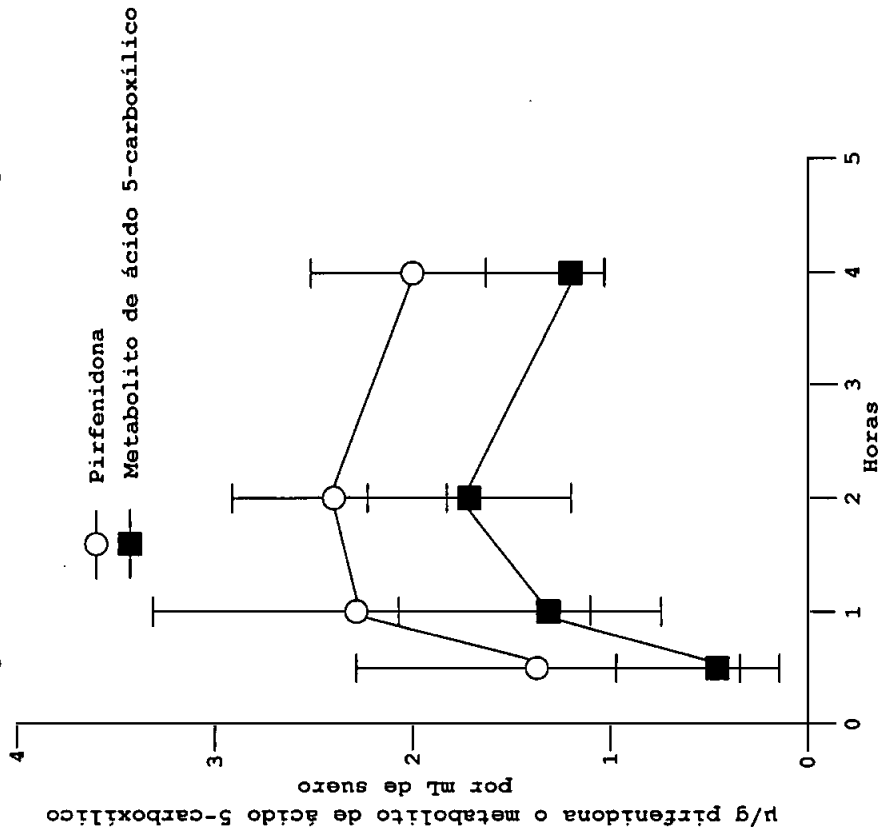


FIGURA 1

Compuesto	Función	Resistencia
		Tabletas 200 mg
Adiciones intragranulares		
Pirfenidona	API	200.0
Lactosa	Rellenador	56.0
Carmelosa de calcio	Desintegrador	5.0
Hidroximetil celulosa	Aglutinante	6.0
Adiciones extragranulares		
Carmelosa de calcio	Desintegrador	15.0
Estereato de magnesio	Lubricante	3.0
Tableta de núcleo	Total	285.0
Hidroxiopropil celulosa	Base de recubrimiento	
Trietilen Citrato	Plastificador	7.6
Dióxido de titanio	Protector ligero	0.8
Total capa de recubrimiento		3.0
Total		296.4

FIGURA 2

Concentraciones de suero de pirfenidona después de una dosis de 400 mg.
suministrada en cápsulas sin excipientes

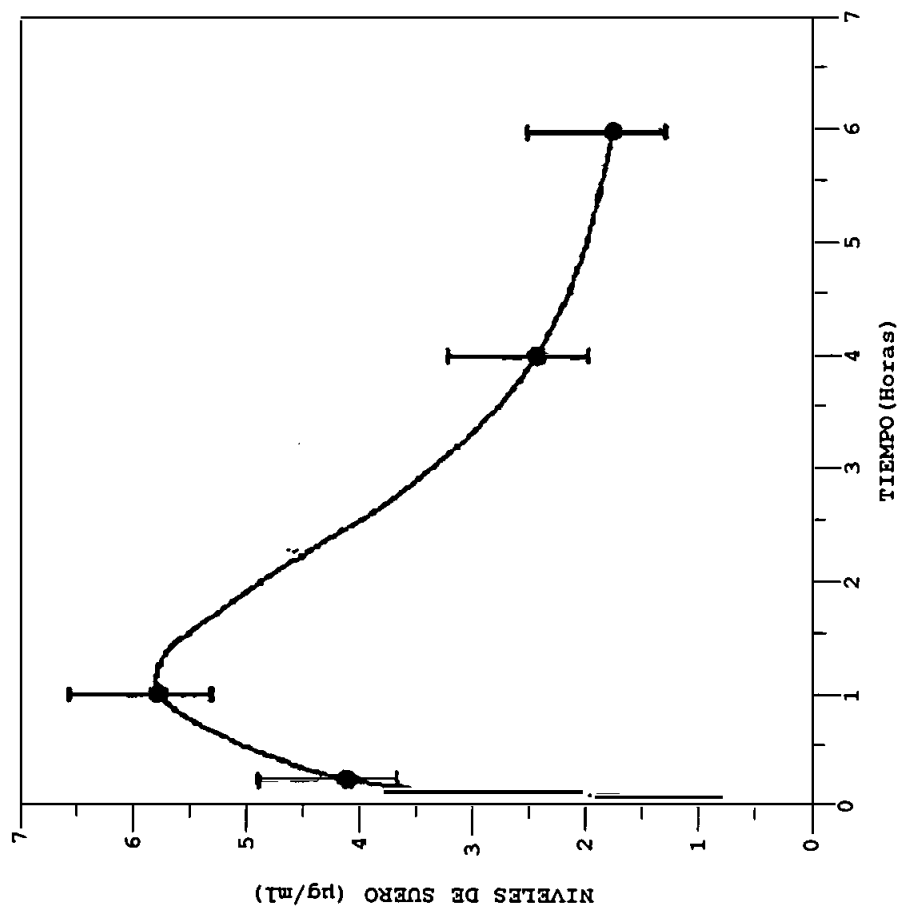


FIGURA 3

Concentraciones de suero de pirfenidona después de una dosis de 200 - 300 mg.
suministrada en cápsulas sin excipientes

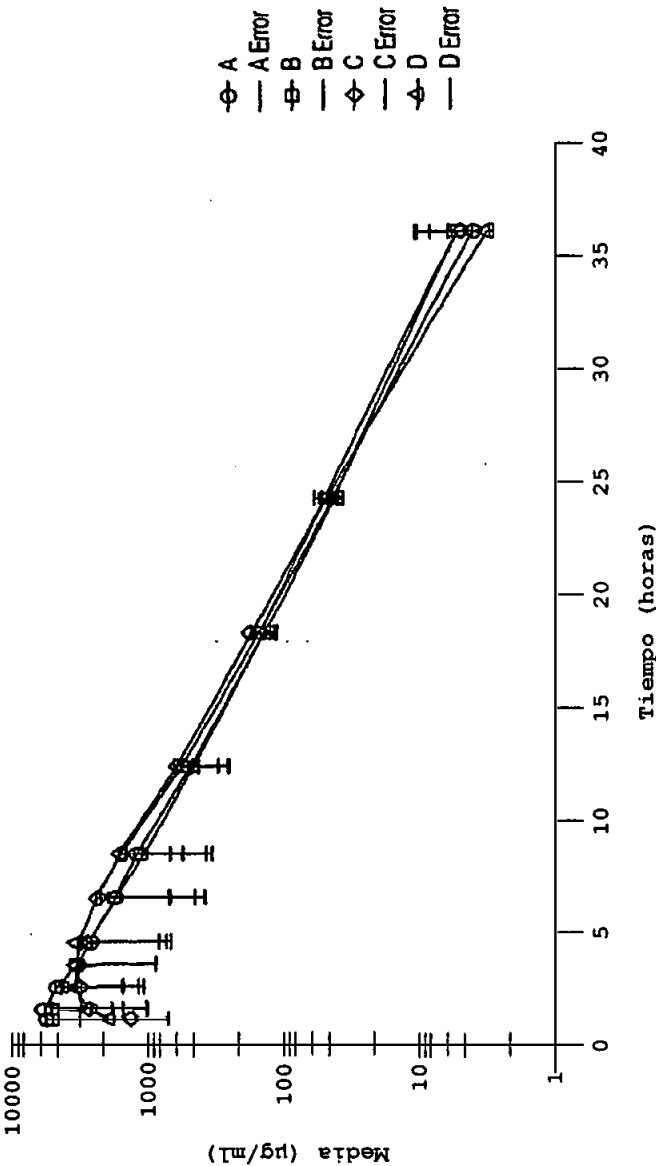


FIGURA 4

Comparación de parámetros PK entre las tabletas Schmidt y las cápsulas con excipientes

Parámetros PK	Cápsula Grupo I	Cápsula Grupo II	Cápsula Schmidt 1974
C _{max} (µg/ml)	8.05 ± 2.53	7.68 ± 1.86	6.28 ± 2.49
T _{max} (hr)	3.23 ± 1.42	2.73 ± 1.17	0.85 ± 0.32
AUC (µg/ml hr)	62.4 ± 25.4	59.3 ± 22.8	20.8 ± 10.0
T _{1/2} (hr)	3.00 ± 0.98	2.93 ± 0.94	2.20 ± 0.60

FIGURA 5

FORMULACIÓN UTILIZADA EN HUMANOS Y IN VITRO

Componente	Calidad estándar	Función	Mg/cápsula
			Cápsula de 267 mg
Pirfenidona	En casa	Ingrediente activo	267
Croscarmelosa sódica	NF, Ph Eur, JP	Desintegrante	26.5
Celulosa microcristalina	USPI Ph Eur, JP	Aglutinante, rellenosador	24.0
Povidona	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante	6.0
Estereato de magnesio	NF, Ph Eur, JP	Lubricante	1.5
Agua purificada	USP	Solvente de procesamiento	--
Cápsula de gelatina	IJSP, Ph Eur	--	--
Peso total por cápsula			325.0

FIGURA 6

RESISTENCIA DE DOSIFICACIÓN DE LA CÁPSULA DE FORMULA-267 MG DEL LOTE REPRESENTATIVO DE 45 KG

Componente	% (p/p)	kg
Pirfenidona	82.15	36.97
Croscarmelosa sódica	8.15	3.67
Celulosa microcristalina (Avicell PH 102)	7.39	3.32
Povidona (Valor nominal K: 30	1.85	0.83
Estearato de magnesio	0.46	0.21
Agua purificada	--	20.40
Peso total (kg)	100	45.00

FIGURA 7

Condiciones de almacenamiento: 25°C/60% RH

Atributos	Tiempo (meses)								
	0	1	2	3	6	9	12	18	
Apariencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
Ensayo (%)	99.6	101.0	101.2	100.6	101.3	101.7	101.1	100.6	
Disolución % (RSD)	100(2.1)	101 (2.5)	99(2.8)	101 (4.5)	99(4.6)	101(1.2)	101(1.6)	101(1.7)	
Impurezas (HPLC) %	<0.05 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
Humedad %	0.96	0.86	1.0	1.2	1.4	1.2	1.4	1.7	

^aNo se detectaron picos en el Límite de Detección de 0.025 µg/mL

FIGURA 8A

Condiciones de almacenamiento: 30°C/65% RH

Atributos	Tiempo (meses)								
	0	1	2	3	6	9	12	18	
Apariencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
Ensayo (%)	99.6	101.3	100.6	100.4	101.3	101.6	101.3	101.1	
Disolución % (RSD)	100 (2.1)	95 (4.2)	99 (1.3)	101 (3.8)	100 (3.8)	100 (2.1)	101 (2.3)	99 (4.1)	
Impurezas (HPLC) %	<0.05 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
Humedad %	0.96	0.91	1.1	1.3	1.5	1.3	1.6	1.9	

^aNo se detectaron picos en el Límite de Detección de 0.025 µg/mL

FIGURA 8B

Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH

Atributos	Tiempo (meses)							
	0	1	2	3	6	9	12	18
Apariencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo (%)	99.6	101.0	100.3	100.7	101.3	101.6	100.4	101.0
Disolución % (RSD)	100 (2.1)	101 (1.5)	100 (3.7)	98 (4.8)	100 (3.8)	100 (1.8)	98 (3.3)	42 (7.5)
Impurezas (HPLC) %	<0.05 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Humedad %	0.96	0.94	1.2	1.3	1.3	1.4	1.8	2.3

^aNo se detectaron picos en el Límite de Detección de 0.025 µg/mL

FIGURA 8C

Componentes del producto medicinal representativo y composición para la cápsula de dosis de 267 mg de dosis versión II

Componente	Calidad estándar	Función	Mg/cápsula	% (w/w)
Pirfenidona	En casa ^a	Ingrediente activo		
Croscarmelosa sódica	NF, Ph Eur, JP	Desintegrante	227.5	70.0
Cellulosa microcristalina ^b	USPI Ph Eur, JP		44.6	13.7
Povidona	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante, rellenoador	40.3	12.4
Estereato de magnesio	NF, Ph Eur, JP	Aglutinante	10.1	3.1
Agua purificada ^c	USP	Lubrificante	2.5	0.8
Cápsula de gelatina ^d		Solvente de procesamiento	--	--
Peso total por cápsula	IJSP, Ph Eur	--	--	--
			325.0	100

FIGURA 9A

Componentes representativos de productos medicinales y composición para cápsula de 267 mg de dosis versión III

Componente	Calidad estándar	Función	Mg/cápsula	% (w/w)
Pirfenidona	En casa ^a	Ingrediente activo		
croscarmelosa sódica	NF, Ph Eur, JP	Desintegrante	308.8	95.0
Cellulosa microcristalina ^b	USPI Ph Eur, JP		7.4	2.3
Povidona	USP, Ph Eur, JP	Aglutinante, rellenoador	6.7	2.1
Estereato de magnesio	NF, Ph Eur, JP	Aglutinante	1.7	0.5
Agua purificada ^c	USP	Lubrificante	0.4	0.1
Cápsula de gelatina ^d		Solvente de procesamiento	--	--
Peso total por cápsula	IJSP, Ph Eur	--	--	--
			325.0	100

FIGURA 9B



No. 08-029322-00000-0000

Fecha: 2008-03-25 16:14:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

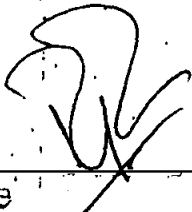
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corrutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

116

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 29322
	Solicitud internacional	PCT/US2006/037057
	Fecha inicio fase nacional	22/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5484

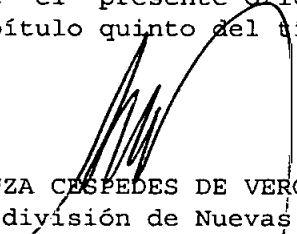
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 ABR. 2008
adpall