

La presente memoria descriptiva reivindica el
5 beneficio de prioridad a la solicitud provisional de los
EE. UU. núm. 63/382.311, presentada el 04 de noviembre de
2022, cuyo contenido se incorpora de esta manera como
referencia en su totalidad para todos los efectos.

La presente descripción se relaciona con
10 formulaciones orales de un derivado de n-
piridinilacetamida, y al uso de tales formulaciones en el
tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales.

ANTECEDENTES

15

Las enfermedades pulmonares intersticiales son
un grupo de trastornos difusos del parénquima pulmonar
raros asociados a una morbilidad y mortalidad sustanciales
que comparten características clínicas y patofisiológicas
20 comunes, pero que también demuestran una etiología, y
pronóstico diversos (Olsen et al 2018). Las ILD afectan el
intersticio o el estroma del tejido conectivo que separa
las barreras epitelial y endotelial en los pulmones. Las
ILD se dividen en 5 amplias categorías clínicas: Las ILD
25 relacionadas con distintas enfermedades primarias (p. ej.,
sarcoidosis), ILD relacionadas con exposiciones
ambientales (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad),

ILD inducidas por fármacos o irradiación, ILD asociadas a enfermedades del tejido conectivo (p. ej., esclerodermia y artritis reumatoide) y neumonías intersticiales idiopáticas (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática, IPF, 5 por sus siglas en inglés). Aunque las ILD son heterogéneas, tienen factores de riesgo genéticos comunes y vías descendentes compartidas que conducen a la fibrogénesis.

Entre las ILD-PF, la IPF es la más común y letal. La incidencia de la IPF ha aumentado con el tiempo y una 10 estimación conservadora de la incidencia en Europa y América del Norte es 3 a 9 casos por cada 100.000 personas por año (Hutchinson 2015). La IPF generalmente se presenta en individuos mayores de 50 años y es más común en hombres que en mujeres (Richeldi 2017). Fumar cigarrillos es un 15 factor de riesgo conocido (Baumgartner 1997). La IPF se caracteriza por la deposición de cantidades excesivas de proteínas de la matriz extracelular en los pulmones, lo que reemplaza la arquitectura normal del pulmón distal y deteriora el intercambio gaseoso, lo que conduce a una 20 disnea progresiva de esfuerzo, y finalmente, a una insuficiencia respiratoria y muerte (Richeldi 2017).

La fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza patológicamente por el patrón de neumonitis intersticial habitual y la presencia de cúmulos patognomónicos de 25 (mio)fibroblastos activados (focos fibroblásticos). Aunque la etiología de la IPF aún no está clara, se cree que se

debe a una lesión epitelial repetitiva en individuos genéticamente susceptibles que inducen una respuesta aberrante de cicatrización de heridas. Esto se caracteriza por una reparación epitelial excesiva y anormal, 5 activación de (mio)fibroblastos impulsada por el aumento en la producción de factores de crecimiento profibróticos tales como TGF- β , transición epitelial a mesenquimal, deposición intersticial de colágeno por (mio)fibroblastos, y disfunción de las células inmunitarias que incluye la 10 acumulación de macrófagos profibróticos en el pulmón (Richeldi 2017). Aunque el curso de la enfermedad puede ser variable, la respuesta fibrótica en los pulmones de los pacientes con IPF es frecuentemente implacablemente progresiva, lo que conduce a un deterioro progresivo del 15 intercambio de gases, insuficiencia respiratoria y muerte. En ausencia de terapias antifibróticas, la mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico es ~2 a 4 años (Ley 2011).

Una proporción de pacientes con ILD distintas de 20 la IPF también desarrollan un fenotipo fibrosante progresivo asociado con una disminución de la función pulmonar, empeoramiento de los síntomas y de la calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés), y mortalidad temprana. Estos incluyen neumonía intersticial idiopática 25 no específica, ILD asociadas a enfermedades autoinmunes tales como enfermedad pulmonar intersticial asociada a

artritis reumatoide (RA-ILD) y enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (SSc-ILD), neumonitis por hipersensibilidad crónica, sarcoidosis crónica, ILD relacionadas con la exposición como la silicosis y neumonía intersticial idiopática no clasificable (Wollin 2019). La patogenia y las características clínicas de otras ILD-PF son similares a las de la IPF.

Actualmente solo existen 2 terapias que han sido aprobadas para tratar a pacientes con IPF: pirfenidona y nintedanib. Ambas terapias tienen actividades antifibróticas y ralentizan la tasa de deterioro de la función pulmonar (King 2014 y Richeldi 2014). Sin embargo, ambas terapias se asocian con efectos secundarios gastrointestinales (GI, por sus siglas en inglés) problemáticos y muchos pacientes con IPF no son capaces de tolerar estos medicamentos. El nintedanib también está aprobado para tratar pacientes con ILD-PF distintas de la IPF y se ha demostrado que ralentiza la tasa de deterioro de la función pulmonar en estos pacientes (Wells 2020). Se ha demostrado que el tocilizumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6) ralentiza la progresión de la enfermedad pulmonar en el subconjunto de pacientes con ILD con SSc-ILD (Khanna 2020) y recientemente se ha aprobado para tratar esta enfermedad. Sin embargo, ninguna de las terapias antifibróticas aprobadas alivia

los síntomas, detiene el deterioro de la función pulmonar ni restablece la esperanza de vida normal en pacientes con IPF u otra ILD-PF. Por lo tanto, existe una necesidad médica insatisfecha urgente de terapias que sean más
5 efectivas y mejor toleradas para los pacientes con IPF y otras ILD-PF.

Los ligandos WNT son glicoproteínas que son secretadas por diversas células y se unen a receptores extracelulares que incluyen los ligandos WNT, después, los
10 ligandos se unen a receptores que incluyen los 10 miembros de la familia de receptores Frizzled (FZD) y sus correceptores (LRP5/6). La unión de ligandos WNT a FZD y LRP5/6 puede desencadenar una señalización WNT canónica o no canónica (Baarsma y Königshoff 2017).

15 La familia LEF/TCF desencadena la expresión descendente de genes profibróticos en múltiples células culpables implicadas en la patogénesis de la IPF que incluye células epiteliales alveolares, (mio)fibroblastos y macrófagos alveolares. El TGF- β puede activar la señalización
20 WNT canónica en fibroblastos pulmonares y cutáneos, con translocación nuclear de β -catenina y aumento de la transcripción de genes diana de WNT. La activación adicional de la señalización WNT por TGF- β ocurre a través de la regulación a la baja de antagonistas endógenos de WNT
25 (Distler 2019). La señalización WNT no canónica sigue a la unión de WNT específicos (p. ej., WNT 4 y 5a) a los receptores

FZD, pero es independiente de los correceptores LRP5/6. La señalización WNT no canónica da lugar a la activación de moléculas de señalización intracelular implicadas en la polaridad celular plana, la proteína quinasa II dependiente del calcio/calmodulina y otras vías menos bien definidas (Baarsma y Königshoff 2017). Sin embargo, la señalización WNT es compleja y un escaneo WNT individual puede activar tanto las vías canónicas como las no canónicas.

La señalización WNT mejorada contribuye a la patogénesis de la IPF; la inhibición mediada por anticuerpos de WISP-1 reduce la fibrosis pulmonar en ratones tratados con bleomicina al alterar la función de las células epiteliales alveolares y reprogramar y reducir la activación de fibroblastos (Königshoff 2009). El perfil de expresión génica no sesgado en tejido pulmonar de IPF identificó una firma de WNT (Königshoff 2008). Además, la señalización WNT canónica se eleva en diversas células en los pulmones de pacientes con IPF y en los pulmones de animales de experimentación con fibrosis pulmonar. La expresión de los genes WNT1, 7B, 10B, FZD2, FZD3, y β -catenina, LEF1 y WISP-1 es elevada en los pulmones de pacientes con IPF en comparación con controles sanos (Königshoff 2008). Se ha detectado un aumento de la tinción para WNT1 y 3A en células epiteliales bronquiales y alveolares y se ha detectado un aumento de la tinción nuclear para β -catenina en células epiteliales bronquiales y fibroblastos en focos

fibroblásticos (Königshoff 2008, Chilosí 2003). Además, el aumento de la expresión de WNT10A en los pulmones se ha relacionado con tasas de supervivencia más bajas en pacientes con IPF (Oda 2016).

5 El soporte adicional a la señalización WNT canónica en la patogénesis de la IPF son los estudios que muestran que la expresión de LRP-5 y -6 son elevadas en los pulmones con IPF y que los niveles de transcripción de LRP5 se correlacionan con la progresión de la IPF y
10 negativamente con la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono. Además, los ratones genéticamente deficientes en LRP5 fueron protegidos de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Lam 2014).

La señalización WNT no canónica también contribuye
15 a la patogénesis de la IPF. Se ha demostrado que el factor de crecimiento transformante β induce la secreción de WNT no canónicas. La expresión de WNT5A, un ligando WNT no canónico, se incrementa en los fibroblastos de pacientes con IPF y se regula fuertemente por TGF- β (Distler 2019). WNT5B
20 señala a través de FZD8 de manera independiente de β -catenina. Existe una expresión de alto nivel de FZD8 en los pulmones con IPF y los niveles de expresión se correlacionan con la progresión de la enfermedad (Lam 2014). El silenciamiento genético de FZD8 reduce la señalización
25 profibrótica en fibroblastos in vitro y la fibrosis pulmonar mediada por bleomicina en ratones (Spanjer 2016)

El aumento de la señalización WNT también se ha relacionado con la patogénesis de otras ILD-PF (Adegunsoye 2019; Distler 2019). Los estudios preliminares de expresión génica muestran que la expresión del gen WNT es elevada en muestras pulmonares de pacientes con otras ILD-PF. Los análisis de micromatrices de muestras de tejido humano de pacientes con esclerosis sistémica demuestran alteraciones en la expresión de varios genes diana de β -catenina (metaloproteinasa-7 de matriz), osteopontina, ciclina D1, proteína 2 relacionada con FZD secretada, receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas y WISP-1) y componentes de la vía (WNT2b, WNT5b, y factor 1 inhibidor de WNT). Los pacientes con fibrosis pulmonar avanzada asociada a SSc tienen una mayor acumulación nuclear de β -catenina en focos fibroblásticos en sus pulmones (Lam 2011).

La activación forzada de la señalización de β -catenina en 3 fuentes derivadas independientemente de fibroblastos pulmonares humanos normales promueve la proliferación y migración que indica que la activación de la señalización de β -catenina en fibroblastos pulmonares puede ser una característica común de la fibrosis pulmonar, que contribuye a las actividades fibroproliferativas y migratorias de los (mio)fibroblastos asociados a la enfermedad. Los niveles de proteína WNT5a se elevaron en muestras plasmáticas de pacientes con RA-ILD en

comparación con pacientes sin RA-ILD, y los niveles se correlacionaron positivamente con el nivel plasmático del factor reumatoide (Yu 2019). También se encontraron niveles plasmáticos más elevados de WNT5A en pacientes con
5 UIP que aquellos con neumonía intersticial no específica y otros patrones de ILD. La gravedad de la enfermedad RA-ILD se correlacionó con los niveles circulantes de WNT5a evaluados mediante puntuaciones UIP por tomografía computarizada de alta resolución (Yu 2019).

10 Tres inhibidores de porcupina (CGX1321: NCT03507998; ETC-159: NCT02521844; WNT974: NCT01351103) actualmente se están evaluando en estudios clínicos de Fase I en pacientes con cáncer avanzado o metastásico (Shah 2021). Hasta la fecha no se han realizado estudios clínicos
15 que evalúen inhibidores de PORCN en pacientes con IPF u otras ILD-PF. Sin embargo, en modelos experimentales de fibrosis, el tratamiento con diferentes inhibidores de PORCN redujo significativamente la fibrosis en el riñón en un modelo de fibrosis renal (Madan 2016) y en la piel y
20 pulmones en 2 modelos murinos de esclerodermia (Chen 2017).

SUMARIO

En algunas modalidades, se describe un método para
25 tratar la enfermedad pulmonar intersticial en un sujeto que

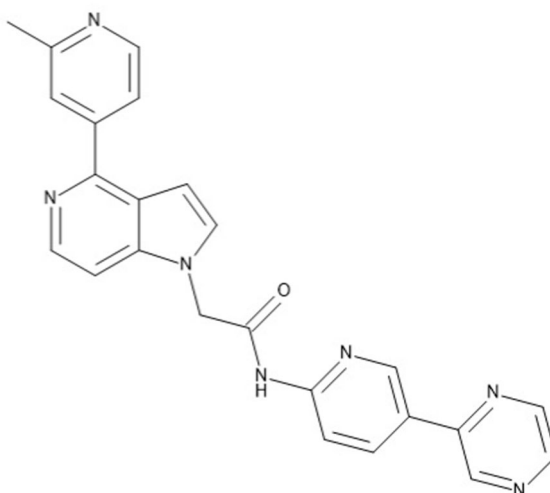
lo necesite, que comprende la administración oral de AZD5055 al sujeto en una dosis de entre 5 y 35 mg por día.

Esta dosis se puede suministrar en una sola unidad de dosificación, o en múltiples unidades de dosificación.

5 En algunas modalidades, se describe una unidad de dosificación oral que comprende AZD5055 en una cantidad de entre 2,5 y 35 mg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El término AZD5055 se refiere a un compuesto con el nombre químico 2-[4-(2-metil-4-piridil)pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-N-(5-pirazin-2-il-2-piridil)acetamida y la estructura que se muestra a continuación:



AZD5055, también conocido como RXC006, es un inhibidor potente y selectivo de la enzima intracelular, la porcupina (PORCN, por sus siglas en inglés). La puercoespín (PORCN) es una O-aciltransferasa unida a membrana requerida y dedicada a la palmitoilación de todos los ligandos Wnt., una etapa esencial en el procesamiento de ligandos de Wnt. para la secreción (Herr 2012).

La señalización WNT realiza contribuciones críticas a la patogénesis de ILD-PF a través de actividades sobre múltiples tipos de células clave implicadas en la

patogénesis de estas enfermedades. Se espera que AZD5055 inhiba la señalización WNT en células epiteliales, fibroblastos y macrófagos alveolares en los pulmones de pacientes con IPF y otras ILD-PF, y de esta manera, limitar
5 la progresión de la fibrosis pulmonar y mejorar la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con estas enfermedades.

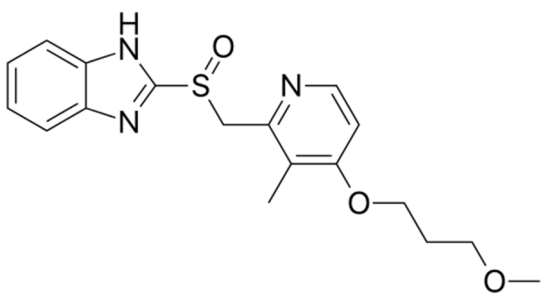
Estudios preliminares de AZD5055 muestran que reduce la fibrosis mediada por bleomicina en los pulmones
10 de ratas, la fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono en ratones, y la fibrosis renal en un modelo UUO en ratones (Bayard 2019).

La síntesis de AZD5055 como se describe en WO2016/055790 (compuesto ID núm. 23), cuyo contenido se
15 incorpora de esta manera como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, se administra AZD5055 de base libre a un sujeto. En algunas modalidades, el AZD5055 cristalino se administra a un sujeto.

El término “inhibidor de la bomba de protones”
20 se refiere a una clase de medicamentos que causan una reducción profunda y prolongada de la producción de ácido estomacal. Este se realiza mediante la inhibición irreversible de la bomba de protones H^+/K^+ ATPasa del estómago. Los ejemplos de inhibidores de la bomba de
25 protones incluyen: omeprazol; lansoprazol; dexlansoprazol; esomeprazol; pantoprazol; rabeprazol; e ilaprazol.

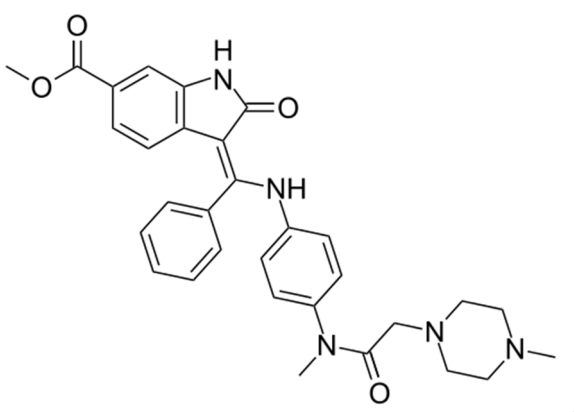
El término “rabeprazol” se refiere a un compuesto con el nombre químico (RS)-2-([4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol y la estructura que se muestra a continuación:

5



El término “nintedanib” se refiere a un compuesto con el nombre químico (3Z)-3-{[(4-{metil[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino}fenil)amino](fenil)metilideno}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo y la estructura que se muestra a continuación:

15



El lenguaje “tratar”, “que trata” y “tratamiento” incluye la reducción o inhibición de la actividad

enzimática o proteica relacionada con PORCN o WNT en un sujeto, la mejora de uno o más síntomas de enfermedades pulmonares intersticiales, tal como fibrosis pulmonar idiopática en un sujeto, o la ralentización o retraso de la progresión de enfermedades pulmonares intersticiales, tal como la fibrosis pulmonar idiopática en un sujeto. El lenguaje “tratar”, “que trata” y “tratamiento” también incluye la reducción o inhibición del crecimiento de cúmulos de (mio)fibroblastos activados en un sujeto.

El lenguaje “inhibir”, “inhibición” o “inhibir” incluye una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

El término “sujeto” incluye mamíferos de sangre caliente, por ejemplo, primates, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En algunas modalidades, el sujeto es un primate, por ejemplo, un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto padece enfermedades pulmonares intersticiales, tales como fibrosis pulmonar idiopática.

En algunas modalidades, se describe un método para tratar la enfermedad pulmonar intersticial en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración oral de AZD5055 al sujeto en una dosis de entre 5 y 35 mg por día.

Además se describe AZD5055 para usarse en el tratamiento de una enfermedad pulmonar intersticial, que comprende el método la administración oral de AZD5055 en una dosis de entre 5 y 35 mg por día. Adicionalmente se

describe el uso de AZD5055 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial mediante la administración oral de una dosis de entre 5 y 35 mg por día.

5 En modalidades adicionales, la dosis diaria está entre 10 y 30 mg por día, o 15 y 25 mg por día.

 En algunas modalidades, AZD5055 se administra en una dosis de 5 mg por día, aproximadamente 10 mg por día, aproximadamente 15 mg por día, aproximadamente 20 mg por
10 día, aproximadamente 25 mg por día, aproximadamente 30 mg por día o 35 mg por día. En algunas modalidades, AZD5055 se administra en una dosis de aproximadamente 5 mg por día, aproximadamente 10 mg por día, aproximadamente 15 mg por día, aproximadamente 20 mg por día, aproximadamente
15 25 mg por día, aproximadamente 30 mg por día o aproximadamente 35 mg por día. En algunas modalidades, AZD5055 se administra en una dosis de aproximadamente 5 mg por día. En algunas modalidades, AZD5055 se administra en una dosis de aproximadamente 15 mg por día.

20 La dosis diaria puede ser 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg o 35 mg.

25 En algunas modalidades, AZD5055 se administra una vez al día (QD). En algunas modalidades, AZD5055 se

administra en una dosis de 5 mg QD, aproximadamente 10 mg QD, aproximadamente 15 mg QD, aproximadamente 20 mg QD, aproximadamente 25 mg QD, aproximadamente 30 mg QD o 35 mg QD. En algunas modalidades, AZD5055 se administra en una
5 dosis de aproximadamente 5 mg QD, aproximadamente 10 mg QD, aproximadamente 15 mg QD, aproximadamente 20 mg QD, aproximadamente 25 mg QD, aproximadamente 30 mg QD o 35 mg QD. En algunas modalidades, AZD5055 se administra en una dosis de aproximadamente 5 mg QD. En algunas modalidades,
10 AZD5055 se administra en una dosis de aproximadamente 15 mg QD.

En algunas modalidades, AZD5055 se administra dos veces al día (BID). En algunas modalidades, AZD5055 se administra en una dosis de 2,5 mg BID, aproximadamente
15 5 mg BID, aproximadamente 7,5 mg BID, aproximadamente 10 mg BID, aproximadamente 12,5 mg BID, aproximadamente 15 mg BID o 17,5 mg BID. En algunas modalidades, AZD5055 se administra en una dosis de aproximadamente 2,5 mg BID, aproximadamente 5 mg BID, aproximadamente 7,5 mg BID,
20 aproximadamente 10 mg BID, aproximadamente 12,5 mg BID, aproximadamente 15 mg BID o aproximadamente 17,5 mg BID.

En algunas modalidades, AZD5055 se administra continuamente durante el ciclo de tratamiento.

El término “continuo” o “continuamente” se refiere
25 a la administración de un agente terapéutico, p. ej., AZD5055, a intervalos regulares sin pausas ni interrupciones,

es decir, sin día vacío. Por “día vacío”, se entiende un día en el que no se administra un agente terapéutico.

Un “ciclo”, “ciclo de tratamiento” o “horario de dosificación”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un período de tratamiento combinado que se repite en un horario regular. Por ejemplo, el tratamiento se puede dar durante una semana, dos semanas o tres semanas en donde se administra AZD5055. En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento es aproximadamente 1 semana a aproximadamente 3 meses. En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento es aproximadamente 5 días a aproximadamente 1 mes. En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento es aproximadamente 1 semana a aproximadamente 3 semanas. En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento es aproximadamente 1 semana, aproximadamente 10 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 2 meses, o aproximadamente 3 meses. En algunas modalidades, el ciclo de tratamiento es de 1 año, o más.

La dosis diaria de entre 5 y 35 mg por día es considerablemente menor que la dosis terapéutica en humanos originalmente prevista basada en los datos preclínicos sobre AZD5055 que fue 164 mg (dada como 83 mg BID). Esta dosis terapéutica originalmente prevista se basa en el valor de IC_{50} in vitro de 0,64 nmol/l (269,7 ng/l o 0,0003 mg/l), obtenido en un ensayo reportero de β -

catenina que usa células de roedor (Bayard 2019). Se eligió una cobertura de $3 \times IC_{50}$ in vitro durante 24 horas in vivo para lograr el acoplamiento y la eficacia del objetivo ya que se esperaba que diera lugar a una inhibición continua de PORCN $> 75 \%$ en magnitud a lo largo del intervalo de dosificación. Se esperaba que una cobertura de $3 \times IC_{50}$ in vitro durante 24 horas in vivo fuera efectiva basada en las exposiciones que redujeron la fibrosis pulmonar en los estudios in vivo con bleomicina en ratas y ratones (Bayard 2019). El enfoque $3 \times IC_{50}$ in vitro también fue respaldado por datos clínicos publicados sobre Wnt974, un inhibidor de PORCN actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento de sujetos con cánceres avanzados (Rodon 2021). Las exposiciones terapéuticas previstas de AZD5055 habrían proporcionado cobertura del objetivo y una C_{valle} libre similar a la dosis clínica de 10 mg de Wnt974 una vez al día. La dosis clínica de 10 mg de Wnt974 una vez al día dio lugar a una reducción de aproximadamente 90 % en los niveles de expresión de *Axin2* (un biomarcador de la vía *Wnt*) en muestras de piel de sujetos con cánceres avanzados. En los sujetos que recibieron esta dosis, el promedio de C_{valle} en estado estacionario corresponde a $3,7 \times IC_{50}$. Los parámetros PK humanos se predijeron a partir de estudios in vitro y no clínicos in vivo. Se predijo que la depuración plasmática total sería 9,1 ml/min/kg, el volumen de distribución en condiciones de estado

estacionario sería 2,4 l/kg, y la $t_{1/2}$ sería 3 horas. Se predijo que la biodisponibilidad y la constante de tasa de absorción (k_a) serían 22 %, y 1,0 h⁻¹, respectivamente. Usando estos parámetros PK se estimó la exposición plasmática en estado estacionario (concentraciones 5 totales) a una C_{min} (concentración plasmática mínima) de 0,023 µmol/l (0,010 mg/l), una C_{max} (concentración plasmática máxima de 0,18 µmol/l (0,076 mg/L), y un $AUC_{(0-24)}$ (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo 10 de tiempo 0 a 24 horas) de 2,24 µmol.h/l (0,944 mg.h/l) a la dosis terapéutica prevista originalmente de 83 mg dos veces al día.

En algunas modalidades, AZD5055 se toma con el estómago vacío, sin alimentos dos horas antes, y una hora 15 después. En otras modalidades, AZD5055 se toma con alimentos.

Tomar AZD5055 con o sin alimentos afectará la C_{max} , el AUC_{inf} (área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática de cero a infinito), y el $AUC_{último}$ (área bajo la 20 curva de concentración plasmática-tiempo de cero al tiempo de la última concentración cuantificable). Tomar AZD5055 con alimentos puede aumentar el AUC_{inf} y el $AUC_{último}$.

En algunas modalidades, un método para tratar la enfermedad pulmonar intersticial en un sujeto que lo 25 necesite comprende además la administración separada, secuencial o simultánea de un inhibidor de la bomba de protones o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Además, se describe AZD5055 para usarse en el tratamiento de una enfermedad pulmonar intersticial, que adicionalmente comprende el método, la administración separada, secuencial o simultánea de un inhibidor de la bomba de protones o una sal farmacéuticamente aceptable de este. 5 Adicionalmente se describe el uso de AZD5055 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial, que comprende adicionalmente el tratamiento la administración separada, 10 secuencial o simultánea de un inhibidor de la bomba de protones o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Se espera que la dosificación de AZD5055 junto con un inhibidor de la bomba de protones sea importante en pacientes que padecen afecciones en donde se produce un 15 exceso de ácido estomacal, que incluye dispepsia, enfermedad ulcerosa péptica y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los inhibidores de la bomba de protones reducen la acidez del contenido del estómago, mientras que se conoce que la solubilidad de AZD5055 depende del pH. 20 Por lo tanto, se podría haber esperado que dicha combinación requiera una dosis diaria más alta de AZD5055 y/o requiera pasar de una dosificación diaria a una dosificación dos veces al día.

En algunas de estas modalidades, el inhibidor de 25 la bomba de protones es rabeprazol. En algunas modalidades, rabeprazol se administra por vía oral. En algunas

modalidades, el rabeprazol se presenta en forma de dosificación de tabletas, más particularmente en forma de dosificación de tableta de liberación retardada. En algunas modalidades, rabeprazol se administra en una dosis de
5 aproximadamente 10 o 20 mg por vía oral una vez al día (QD) o 10 o 20 mg por vía oral dos veces al día (BID). En algunas modalidades, la dosis comprende una tableta de 10 mg, dos tabletas de 10 mg o una tableta de 20 mg.

En algunas modalidades, AZD5055 y rabeprazol se
10 toman juntos con el estómago vacío, sin alimentos dos horas antes, y una hora después. En otras modalidades, rabeprazol se toma con el estómago vacío, sin alimentos dos horas antes, y una hora después, y AZD5055 se toma con alimentos.

En algunas modalidades, se describe una unidad
15 de dosificación oral que comprende AZD5055 en una cantidad de entre 2,5 y 35 mg.

En algunas modalidades, la unidad de dosificación oral comprende la dosis diaria de AZD5055. En otra modalidad, la unidad de dosificación oral comprende
20 la mitad de la dosis diaria de AZD5055.

En algunas modalidades, la unidad de dosificación oral es una suspensión acuosa.

La suspensión puede comprender excipientes adicionales que incluyen agentes de viscosidad (por
25 ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), edulcorantes y colorantes. En algunas modalidades, el agente de

viscosidad es carboximetilcelulosa sódica y está presente en una cantidad de 5 mg por ml de suspensión.

En algunas modalidades, la unidad de dosificación oral es una tableta.

5 En algunas de estas modalidades, la tableta comprende uno o más excipientes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en: diluyentes, auxiliares de compresión, desintegrantes, y lubricantes/deslizantes.

En algunas modalidades, el diluyente es un azúcar
10 o que contiene azúcar, excepto manitol. Por ejemplo, el diluyente puede ser lactosa, dextrina, glucosa, sacarosa, sorbitol. En algunas modalidades, el diluyente es celulosa microcristalina. Se ha encontrado en un estudio de compatibilidad que el diluyente comúnmente usado, manitol,
15 no es compatible con AZD5055. Cuando se usó como diluyente, se identificaron cantidades adicionales de productos de degradación.

En algunas modalidades, el diluyente es un compuesto inorgánico, tal como silicatos, sales de calcio
20 y magnesio, cloruro de sodio o potasio.

En algunas modalidades, el auxiliar de compresión (que también se puede denominar aglutinante o agente granulante) se selecciona de celulosa microcristalina (MCC, por sus siglas en inglés), xilitol, fosfato dicálcico,
25 lactosa monohidrato y almidón. En algunas modalidades, el

auxiliar de compresión es fosfato dicálcico (también conocido como fosfato de calcio dibásico).

En algunas modalidades, el auxiliar de compresión se encuentra entre 10 y 30 % en peso del núcleo de la
5 tableta. En algunas de estas modalidades, se encuentra entre 15 y 25 % en peso del núcleo de la tableta. En algunas modalidades, es 22 % en peso del núcleo de la tableta.

En algunas modalidades, el lubricante/deslizante es behenato de glicerilo. Se ha encontrado en un estudio de
10 compatibilidad que el deslizante comúnmente usado, dióxido de silicio, y el lubricante, estearato de magnesio, no son compatibles con AZD5055. Cuando estos se usaron como deslizante y lubricante respectivamente, se identificaron cantidades adicionales de productos de degradación.

15 En algunas modalidades, el lubricante/deslizante se encuentra entre 2 y 15 % en peso del núcleo de la tableta. En algunas de estas modalidades, se encuentra entre 5 y 12 % en peso del núcleo de la tableta. En algunas modalidades, es 10 % en peso del núcleo de la tableta.

20 En algunas modalidades, el desintegrante es un compuesto que se hincha o se disuelve en agua, tal como almidón, derivados de celulosa, alginatos, y crospovidona. En algunas modalidades, el desintegrante es croscarmelosa sódica.

25 En algunas modalidades, el desintegrante se encuentra entre 2 y 15 % en peso del núcleo de la tableta.

En algunas de estas modalidades, se encuentra entre 5 y 12 % en peso del núcleo de la tableta. En algunas modalidades, es 10 % en peso del núcleo de la tableta.

En algunas modalidades, la tableta no contiene
5 manitol, dióxido de silicio o estearato de magnesio.

En algunas modalidades, la tableta no está recubierta. El recubrimiento puede comprender uno o más excipientes tales como un formador de película, producto plastificante, opacante y colorantes.

10 En otras modalidades, la tableta no está recubierta.

En algunas modalidades, se describe un kit que comprende: una primera composición farmacéutica que comprende AZD5055; una segunda composición farmacéutica
15 que comprende un inhibidor de la bomba de protones o una sal farmacéuticamente aceptable de este; e instrucciones para usar la primera y segunda composiciones farmacéuticas en combinación.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD)
20 incluyen ILD relacionadas con distintas enfermedades primarias (p. ej., sarcoidosis), ILD relacionadas con exposiciones ambientales (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad), ILD inducidas por fármacos o irradiación, ILD asociadas con enfermedades del tejido
25 conectivo (p. ej., esclerodermia y artritis reumatoide) y neumonías intersticiales idiopáticas (p. ej., IPF).

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por la formación de granulomas inmunes en órganos, especialmente en los pulmones y el sistema linfático. Se estima que hasta 20 % de los pacientes
5 diagnosticados con sarcoidosis desarrollan enfermedad pulmonar fibrótica, presentándose fibrosis pulmonar como disnea, tos e hipoxemia.

Las ILD relacionadas con las exposiciones ambientales incluyen neumonitis por hipersensibilidad,
10 asbestosis y silicosis. La neumonitis por hipersensibilidad (HP, por sus siglas en inglés) es una enfermedad pulmonar iniciada inmunológicamente, desencadenada por la inhalación repetida de una gran variedad de antígenos orgánicos ambientales y/o químicos, a los que el sujeto genéticamente
15 susceptible ha sido previamente sensibilizado. La asbestosis es causada por la exposición al asbesto. La silicosis es causada por la exposición al dióxido de silicio cristalino libre o sílice.

Existe un espectro de enfermedades del tejido
20 conectivo (CTD, por sus siglas en inglés) caracterizadas por un mecanismo subyacente de autoinmunidad sistémica y daño orgánico mediado inmunomediado, que pueden desarrollar complicaciones pulmonares a lo largo del curso de la enfermedad. Estas CTD incluyen artritis reumatoide
25 (RA, por sus siglas en inglés), esclerodermia (esclerosis sistémica (SSc, por sus siglas en inglés)), miopatía

Formulación de suspensión

Componente	Cantidad (por ml)	Función
AZD5055	1 a 20 mg	Sustancia farmacológica activa
Carboximetilcelulosa sódica	5 mg	Agente de viscosidad
Agua purificada	A 1 ml	Solvente

Formulación de tabletas

5

Componente	Cantidad - Núcleo	Función
AZD5055	5 mg a 35 mg	Sustancia farmacológica activa
Fosfato dibásico de calcio anhidro	30,8 mg	Auxiliar de compresión
Croscarmelosa sódica	7 mg	Desintegrante
Behenato de glicerilo	7 mg	Lubricante
Celulosa microcristalina	A 140 mg	Diluyente

La tableta se forma como una tableta redondo, biconvexo de 7 mm mediante compresión con rodillo, y después se recubre con aproximadamente 4,3 % en peso de una premezcla de recubrimiento para dar una cobertura de aproximadamente 5 mg/cm².

La premezcla de recubrimiento es Aquarius™ Prime BAP312542 Brown y consta de HPMC (formador de película), PEG (plastificante), TiO₂ (opacante) y FeO_x (colorantes).

Ejemplo 1. Primer estudio clínico para investigar
seguridad, tolerabilidad y farmacocinética

Este estudio consta de dos partes: la parte 1
5 implica probar una única dosis ascendente, mientras que la
parte 2 implica probar múltiples dosis ascendentes.

La Parte 1 comprende un periodo de selección de
un máximo de 6 semanas. Esto es seguido por un periodo de
tratamiento durante el cual los sujetos residen en la Unidad
10 Clínica desde 1 día antes de la administración del
medicamento en investigación (IMP, por sus siglas en
inglés) (Día -1) hasta al menos 72 horas después de la
administración de IMP (Día 4). Los sujetos reciben una única
dosis oral de AZD5055 o placebo en el día 1. A esto le
15 sigue una visita de seguimiento dentro de los 6 ± 1 día
posteriores a la dosis de IMP.

La Parte 2 comprende un periodo de selección de
un máximo de 6 semanas. Esto es seguido por un periodo de
tratamiento durante el cual los sujetos residen en la
20 Unidad Clínica desde 1 día antes de la administración de
IMP (Día -1) hasta al menos 72 horas después de la última
dosis administrada el Día 16 (Día 19). Los sujetos reciben
una dosis durante un total de 15 días y reciben una dosis
única diaria por la mañana de AZD5055 o placebo en el Día
25 1 y en los Días 3 hasta el Día 16, sin dosificación en el
Día 2. Esto es seguido por una visita de seguimiento dentro

de los 6 ± 1 días posteriores a la dosis de IMP, y una visita de seguimiento adicional dentro de los 29 ± 2 días posteriores a la última dosis de IMP.

Para las cohortes con regímenes de dosificación QD, el periodo de selección es seguido por un periodo de tratamiento durante el cual los sujetos residen en la Unidad Clínica desde 1 día antes de la administración de IMP (Día -1) hasta al menos 72 horas después de la última dosis administrada el Día 16 (Día 19). Los sujetos reciben una dosis durante un total de 15 días, recibiendo una dosis única matutina QD de AZD5055 o placebo el Día 1 y los Días 3 hasta el Día 16.

Para las cohortes con regímenes de dosificación BID, el periodo de selección es seguido por un periodo de tratamiento durante el cual los sujetos residen en la Unidad Clínica desde 1 día antes de la administración de IMP (Día -1) hasta al menos 72 horas después de la última dosis administrada el Día 16 (Día 19). Los sujetos reciben una dosis durante un total de 15 días, recibiendo una dosis única matutina de AZD5055 o placebo el Día 1 y el Día 16, y la dosificación repetida de BID del Día 3 al Día 15, con 12 horas (± 30 minutos) de diferencia.

Para ambas cohortes, el periodo de tratamiento es seguido por una visita de seguimiento dentro de los 6 ± 1 días posteriores a la última dosis de IMP, y una visita

de seguimiento adicional dentro de los 29 ± 2 días posteriores a la última dosis de IMP.

Objetivo del estudio

5

Objetivo(s) principal(es)

Parte 1: SAD (dosis única ascendente) - para evaluar la seguridad y tolerabilidad de AZD5055 tras la administración oral de dosis únicas ascendentes a sujetos sanos.

10

Parte 2: MAD (dosis múltiple ascendente) - para evaluar la seguridad y tolerabilidad de AZD5055 tras la administración oral de dosis múltiples ascendentes a sujetos sanos.

15

Objetivo(s) secundario(s)

Parte 1: SAD - para caracterizar la PK de AZD5055 tras la administración oral de dosis únicas ascendentes a sujetos sanos.

20

Parte 2: MAD - para caracterizar la PK de AZD5055 tras la administración oral de dosis múltiples ascendentes a sujetos sanos.

Objetivo(s) exploratorio(s)

25

Parte 1: SAD

- Evaluar el compromiso del objetivo en los folículos pilosos (Cohorte 1 y 2).
- Evaluar el compromiso del objetivo en sangre total.
- 5 • Evaluar el efecto de AZD5055 sobre los biomarcadores del recambio óseo.
- Evaluar la seguridad cardíaca mediante electrocardiogramas (ECG, por sus siglas en inglés) de seguridad de 12 derivaciones y
10 dECG, que incluyen la intención de obtener un sustituto del TQT.
- Evaluar los cambios en un panel de biomarcadores renales en orina si así lo indica el estudio de toxicidad preclínica de 3 meses.
- 15 • Investigar la presencia y medir los niveles de metabolitos de AZD5055 en plasma y orina. Los resultados se usarán para guiar futuras investigaciones sobre la exposición a los metabolitos de AZD5055.

20

Parte 2: MAD

- Evaluar el compromiso del objetivo en biopsias de piel.
- Evaluar el compromiso del objetivo en los
25 folículos pilosos.

- Evaluar el compromiso del objetivo en sangre total.
- Explorar biomarcadores exploratorios adicionales en muestras de sangre.
- 5 • Evaluar el efecto de AZD5055 sobre los biomarcadores del recambio ósea en muestras de suero, tras la administración oral de dosis múltiples ascendentes a sujetos sanos.
- 10 • Evaluar la seguridad cardíaca mediante ECG de seguridad de 12 derivaciones y dECG, que incluyen la intención de obtener un sustituto del TQT.
- 15 • Evaluar los cambios en un panel de biomarcadores renales en orina si así lo indica el estudio de toxicidad preclínica de 3 meses.
- Investigar la presencia y medir los niveles de metabolitos de AZD5055 en plasma y orina.
- Evaluar el efecto de AZD5055 sobre CYP3A (4- β -hidroxi-colesterol).

20 Se realizó un ensayo clínico de acuerdo con el protocolo anterior y se puede resumir de la siguiente manera:

Criterios principales de inclusión

25 El estudio se realizó en sujetos varones sanos y mujeres sanas sin capacidad de gestación con venas adecuadas para la canulación o venopunción repetida. Los

sujetos tenían un índice de masa corporal entre 18 y 30 kg/m² (inclusive) y pesaban al menos 50 kg. También, los sujetos tenían edades de 18 a 55 años inclusive para hombres y mujeres en la Parte 1 y solo hombres en la Parte 2. Para los sujetos de género femenino de la Parte 2, el rango de edad fue 18 a 49 años inclusive.

En la Parte 1 del estudio, se investigaron 3 niveles de dosis de AZD5055 en 3 cohortes. Cada cohorte incluyó 8 sujetos. Dentro de cada cohorte, se asignó aleatoriamente a 6 sujetos para recibir AZD5055, y a 2 sujetos para recibir placebo. En la Parte 2 del estudio, se investigaron 3 niveles de dosis de AZD5055 en 3 cohortes. En cada cohorte, se asignó aleatoriamente a 9 sujetos para recibir AZD5055, y a 3 sujetos para recibir placebo. Los sujetos no tratados previamente, es decir, aquellos que no participaron en la Parte 1 de este estudio, fueron incluidos en la Parte 2 del estudio. Un sujeto de la Cohorte 1 que fue asignado aleatoriamente para recibir AZD5055, no recibió tratamiento con AZD5055 y se retiró del estudio debido a dolor de cabeza.

Criterios de evaluación

Variables de seguridad

Los criterios de valoración de seguridad incluyeron eventos adversos; signos vitales (presión

arterial en decúbito supino, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura corporal); ECG de 12 derivaciones, dECG de 12 derivaciones, telemetría, exámenes físicos, evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, química clínica [que incluyen creatinina sérica y creatina fosfoquinasa], análisis de orina [que incluyen los cocientes proteína y albúmina: creatinina] y biomarcadores cardíacos [que incluyen troponina T cardíaca (cTNT), troponina I cardíaca; (cTNI), y péptido natriurético tipo B]), y saturación periférica de oxígeno SpO₂).

Parámetros farmacocinéticos

Parámetros PK primarios: $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , y $AUC_{\text{último}}$; parámetros PK secundarios: que incluyen pero no se limitan a $t_{\text{máx}}$, AUC (0-12) o AUC (0-24) (el que no es el parámetro principal), $t_{1/2}$, MRT_{inf} , CL/F , V_z/F , Rac , TCP , $Ae(t_1-t_2)$, fe (t_1-t_2), y CLR .

Parámetros farmacodinámicos

Cambio con respecto al nivel basal en los niveles de 4- β -hidroxi-colesterol en sangre.

Métodos estadísticos

Determinación del tamaño de la muestra

Se eligieron los tamaños de muestra para la Parte 1 y la Parte 2 del estudio para obtener una evaluación adecuada de la seguridad y la tolerabilidad sin exponer un número excesivo de sujetos al compuesto en esta fase del desarrollo clínico. La experiencia previa en estudios de Fase I mostró que los tamaños de muestra propuestos para la Parte 1 y la Parte 2 del estudio fueron adecuados para lograr los objetivos del estudio. Para permitir un análisis adecuado de la PK y la seguridad de AZD5055, se seleccionaron 8 sujetos evaluables en el grupo de tratamiento con AZD5055 en las Cohortes 1, 2 y 3 de la Parte 2 (MAD). Se seleccionaron ocho sujetos evaluables en el grupo placebo en la cohorte de la Parte 2 (MAD).

Presentación y análisis de datos de seguridad

Todos los datos de seguridad (programados y no programados) se presentaron en los listados de datos. Las variables continuas se resumieron mediante estadísticas descriptivas (n, media, desviación estándar, mínimo, mediana, máximo) por tratamiento. Las variables categóricas se resumieron en tablas de frecuencia (frecuencia y proporción) por tratamiento (ambas Partes 1 y 2). El análisis de las variables de seguridad se basó en el conjunto de análisis de seguridad. Los eventos adversos se resumieron por clases del sistema órgano (SOC, por sus siglas en inglés) y término preferido (PT, por sus siglas

en inglés) usando el diccionario médico para el vocabulario de actividades regulatorias. Además, se realizaron listas de eventos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) y eventos adversos que conducen a la interrupción de los IMP (DAE) y se resumió el número de sujetos que tuvieron algún evento adverso (AE), SAE, DAE y AE con intensidad severa. Los eventos adversos que ocurren antes de la dosificación se reportaron por separado. Se presentaron tabulaciones y listados de datos para ECG, signos vitales, AE, y pruebas y mediciones de laboratorio clínico.

Presentación y análisis de datos farmacocinéticos

No se realizó ninguna prueba estadística de hipótesis formal. Los análisis de datos de seguridad, tolerabilidad, PK y PD se resumieron descriptivamente por tratamiento/dosis/día del estudio por separado usando estadísticas descriptivas adecuadas que incluyen tablas, listados y gráficos, como corresponda. La proporcionalidad de dosis preliminar de AZD5055 después de una dosis única (Día 1) en las Partes 1 y 2 y una dosis múltiple (Día 16) en la Parte 2 se evaluó gráficamente y se analizó usando el enfoque del modelo de potencia con el logaritmo de los parámetros PK (AUC y $C_{\text{máx}}$ en el Día 1) y ($AUC(0-\tau)$ y $C_{\text{máx}}$ en el Día 16) como la variable dependiente y el logaritmo de la dosis como la variable independiente. Para los datos recogidos en la Parte 2, se evaluó la dependencia temporal

de la PK comparando AUC(0- τ) (Día 16) con AUC (Día 1) y la
acumulación se evaluó comparando AUC(0- τ) (Día 16) con
AUC(0- τ) (Día 1) y C_{máx} (Día 16) con C_{máx} (Día 1). Un modelo
lineal de análisis de varianza de efectos mixtos que usa
5 el logaritmo de los parámetros PK anteriores como variable
de respuesta y el tratamiento, el día, y el tratamiento
por día interacción como efectos fijos. El día se trató
como un efecto repetido dentro del sujeto.

10 Presentación y análisis de datos exploratorios

Los niveles plasmáticos de 4- β -hidroxi-colesterol
en el valor de referencia y en el último día de la
dosificación se analizaron estadísticamente usando un
modelo lineal mixto de análisis de covarianza con
15 tratamiento como efecto fijo y la concentración basal de
4- β -hidroxi-colesterol como covariable.

Desviaciones del protocolo

Se reportaron un total de 11 desviaciones
20 importantes del protocolo en 8 sujetos. En una parte del
estudio, a 2 sujetos les faltaban mediciones de PK en orina,
1 sujeto había vomitado dentro de las 2 horas posteriores
a la administración de AZD5055, y 1 sujeto tuvo otra
desviación del protocolo relacionada con la recolección de
25 muestras de orina. De estos sujetos, un sujeto fue excluido
del conjunto de análisis PK (estadísticas descriptivas e

inferenciales) debido a vómitos dentro de las 2 horas posteriores a la administración de AZD5055 (en/antes de 2 veces la mediana del t_{max}). En la Parte 2 del estudio, 4 sujetos tuvieron desviaciones en la ventana de tiempo para el procesamiento de PK en plasma, 2 sujetos tuvieron mediciones de dECG faltantes, y se reportó 1 sujeto con desviación en la ventana de tiempo para el procesamiento de PK en orina. Se excluyó a un sujeto del conjunto de análisis de PK ya que no hubo ninguna muestra de PK disponible, y se excluyó un sujeto del conjunto de PD ya que no hubo ninguna muestra de PD disponible. Ninguna de las desviaciones reportadas del protocolo influyó en la interpretación de los resultados del estudio.

15 Resultados

Farmacocinética

AZD5055 se absorbió rápidamente después de la dosificación de una suspensión oral de dosis únicas ascendentes de 7 a 40 mg de AZD5055. La exposición a AZD5055 aproximadamente aumentó proporcionalmente sobre el rango de dosis probado de 5 a 40 mg después de las administraciones de dosis única y múltiple. Se observó un rango similar de medianas y un rango similar de t_{max} de 1,00 a 1,30 horas después de las dosis múltiples diarias de 5 a 20 mg de AZD5055. Las concentraciones de AZD5055

disminuyeron de manera bifásica con valores medios geométricos de vida media que variaron de 9,7 a 11,4 horas después de la administración única, y que variaron de 12,2 a 17,2 horas después de la administración múltiple diaria de AZD5055. Entre los sujetos, la variabilidad en el pico y la magnitud de la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC) fue baja (<25 %) y moderada (>25 %, <40 %), respectivamente. Se esperaba que el cambio temporal en la exposición sistémica fuera mínimo. Se observó una acumulación de AZD5055 poca a moderada tras la administración diaria repetida. La depuración renal de AZD5055 representó una pequeña parte de la depuración total de AZD5055. Menos de 2,3 % de la dosis administrada se recuperó sin cambios (como AZD5055) en la orina.

Farmacodinamia

No hubo efecto sobre 4-β-hidroxi-colesterol tras 14 días de dosificación diaria de AZD5055, lo que sugiere que AZD5055 no tiene un efecto significativo sobre la actividad de CYP3A4 en sujetos sanos.

20

Seguridad

En la Parte 1, las dosis orales de AZD5055 de 7, 20, y 40 mg (n = 6 por nivel de dosis) administradas como una suspensión oral de una dosis única fueron bien toleradas. En la Parte 2, se administró AZD5055 en una dosis de 5 mg QD, 15 mg QD y 20 mg QD como una suspensión oral de dosis

única, y fue bien tolerada en todas las dosis administradas.
Estas evaluaciones se basaron en lo siguiente:

Parte 1

- 5 • No hubo SAE, muertes o AE que conduzcan a la interrupción de AZD5055 o a la retirada del estudio.
- En general, 4 (22,2 %) sujetos en todas las dosis de AZD5055 y 1 (16,7 %) sujeto en el
10 grupo de placebo agrupado experimentaron al menos un AE.
- No hubo tendencias notables para los AE por clase del sistema órganos (SOC) o término preferido (PT). Todos los AE en todas las
15 dosis de AZD5055 se reportaron solo una vez.
- En general, 3 (16,7 %) sujetos en todas las dosis de AZD5055 y ninguno en el grupo de placebo agrupado tuvieron al menos un AE considerado posiblemente relacionado con
20 AZD5055 como lo evaluado por el investigador. Estos AE incluyen mareos, taquicardia ventricular, sibilancias, dolor abdominal superior, vómitos y náuseas.
- Todos los AE fueron de intensidad de Grado 1
25 (leve) y se recuperaron/resolvieron al final del estudio.

- No se observaron tendencias clínicamente relevantes en los resultados de laboratorio clínico, signos vitales, exámenes físicos y los ECG.

5

Parte 2

- No hubo SAE ni muertes.
- Hubo 3 AE lo que condujo a la interrupción de AZD5055.

10

- Dos sujetos que recibieron la dosis de 5 mg de AZD5055 experimentaron un AE de taquicardia ventricular/taquicardia ventricular no sostenida de intensidad Grado 2 (moderada), que se consideraron posiblemente relacionados con AZD5055 como lo evaluado por el investigador.

15

- Un sujeto que recibió la dosis de 15 mg de AZD5055 experimentó un AE de infección por coronavirus de intensidad Grado 1 (leve), que no se consideró posiblemente relacionado con AZD5055 como lo evaluado por el investigador.

20

- En general, 21 sujetos en todas las dosis de AZD5055 y 5 sujetos en el grupo de placebo agrupado experimentaron al menos un AE.

25

- No hubo tendencias notables para los A4 por clase del sistema órgano (SOC) o término preferido (PT).
- La mayoría de los AE, 16 fueron de intensidad Grado 1 (leve) y hubo 5 sujetos (en todas las dosis de AZD5055) con un AE de intensidad de Grado 2 (moderada). Todos los AE recuperados/resueltos al final del estudio.
- Un total de 7 AE en todas las dosis de AZD5055 y ninguno en el grupo de placebo agrupado se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento de AZD5055 como lo evaluado por el investigador. Estos AE incluyeron disgeusia (1), dolor de cabeza (3), fotofobia (1), taquicardia ventricular (2) y mal olor en el aliento (1).
- No se observaron tendencias clínicamente relevantes en los resultados de laboratorio clínico, signos vitales, exámenes físicos y los ECG.

Ejemplo 2. Segundo estudio clínico para investigar seguridad, tolerabilidad y farmacocinética

El estudio comprende un periodo de selección de un máximo de 28 días, y cinco periodos durante los cuales

los sujetos participarán desde el Día -1 del Periodo 1 hasta 72 horas después de la dosis de AZD5055 en el Periodo 5.

Periodo 1: El día 1, los sujetos recibirán ya sea 5 mg de AZD5055 como infusión IV de 20 minutos (Tratamiento A) en ayunas durante la noche o 20 mg de AZD5055 como suspensión oral (Tratamiento B) en ayunas durante la noche.

Periodo 2: El Día 1 (Día 4 del estudio), los sujetos recibirán una tableta recubierta con película de 20 mg de AZD5055 (Tratamiento C) en ayunas durante la noche.

Periodo 3: El Día 1 (Día 8 del estudio) los sujetos recibirán un desayuno estandarizado alto en grasas 30 minutos antes de administrarles 20 mg de AZD5055 como tableta recubierta con película (Tratamiento D).

Periodo 4: En el Día 10 del estudio, tres días antes del Día 1, se administrarán 20 mg de rabeprazol dos veces al día. El Día 1 (Día 13 del estudio), se administrarán una tableta recubierta con película de 20 mg de AZD5055 junto con rabeprazol y la dosificación de rabeprazol continuará dos veces al día (Tratamiento E).

Periodo 5: El Día 1 (Día 17 del estudio) los participantes recibirán un desayuno bajo en grasa 30 minutos antes de administrarles una tableta recubierta con película de 20 mg de AZD5055 junto con 20 mg de rabeprazol. Se continuará administrando rabeprazol dos veces al día, la última dosis es en la noche del Día 18 del estudio (Tratamiento F).

Una visita de seguimiento, o llamada telefónica, aproximadamente 6 días después de la última dosis de AZD5055 en el Periodo 5.

Habrà un lavado mínimo de 3 días entre la
5 administración de dosis de AZD5055 en el Periodo 1 y el Periodo 2 y un lavado mínimo de 4 días entre las administraciones de dosis de AZD5055 para los periodos de estudio posteriores. Se realizará un muestreo repetido de PK (farmacocinética) desde antes de la dosis hasta 48 horas
10 después de la dosificación de AZD5055 de cada periodo. Los sujetos serán dados de alta el Día 20 del estudio (Día 4 del Periodo 5), después de que se hayan recolectado todas las muestras y se hayan realizado todas las evaluaciones.

Para la administración oral de una dosis única, se
15 seleccionaron 20 mg de AZD5055 ya que se prevé que una dosificación diaria de aproximadamente 20 mg logrará una C_{valle} (la concentración mínima) de 23 nmol/l, lo que proporciona una cobertura de 24 horas equivalentes a 3 veces el valor de IC_{50} determinado en el ensayo de potencia *in*
20 *vitro*. Se prevé que esta exposición de dular a una inhibición continua de PORCN > 75 % de magnitud en el intervalo de dosificación. Las dosis orales de AZD5055 de 7, 20 y 40 mg (n = 6 por nivel de dosis) administradas como una suspensión oral de dosis única fueron bien toleradas en el Ejemplo 1.

25 La permeabilidad intestinal humana prevista es alta con una fracción absorbida estimada cerca de 100 % y

se prevé que a depuración sea baja con un efecto de primer paso limitado. Basado en datos in vitro, la biodisponibilidad oral humana prevista es de 70 %. La biodisponibilidad oral observada en varias especies animales se encuentra en el rango de 40 % a 60 %. Basado en estos datos, se eligió un límite inferior para un valor plausible de la biodisponibilidad oral (F) de AZD5055 como 25 % o 0,25. Basado en el $t_{\text{máx}}$ observada (tiempo a $C_{\text{máx}}$) de 1 hora después de una dosis oral, se estima que aproximadamente 75 % de la dosis se absorbe en 20 minutos. Por lo tanto, una estimación conservadora es que la $C_{\text{máx}}$ tras una infusión IV durante 20 minutos es menor que 2 veces mayor en comparación con una dosis oral, después de corregir por F.

El rabeprazol se administra como dosis orales de 20 mg BID por la mañana y por la noche. Se requiere un pretratamiento con rabeprazol durante 3 días para alcanzar el estado estacionario PD (farmacodinámico) de elevación del pH previo a la administración de AZD5055. La dosis más alta comúnmente recomendada de 20 mg BID no ha generado ningún problema de seguridad notable en estudios preclínicos y clínicos

Desayunos

Un desayuno alto en grasas y calorías constituye lo siguiente: 2 huevos fritos en mantequilla; 2 tiras de tocino; 2 rebanadas de pan tostado con mantequilla; 112 g/4

oz de papas tipo hash brown; 240 ml/8 oz de leche entera. Se pueden realizar sustituciones en esta comida de prueba siempre que la comida proporcione una cantidad similar de calorías provenientes de proteínas, carbohidratos y grasas y tenga un volumen y viscosidad de comida comparables.

Un desayuno bajo en grasas y bajo en calorías constituye lo siguiente: 1 huevo cocido; 1 sobre de avena instantánea saborizada preparada con agua; 240 ml/8 oz de leche (1 % de grasa). Se pueden realizar sustituciones en esta comida de prueba siempre que la comida proporcione una cantidad similar de calorías provenientes de grasas y tenga un volumen y viscosidad de comida comparables.

Infusión IV

Componentes	Cantidad (por ml)	Función
AZD5055	0,50 mg	Sustancia farmacológica activa
Betadex sulfobutil éter sódico	60 mg	Agente solubilizante
Ácido cítrico anhidro	0,55 mg	Agente regulador
Cloruro de sodio	4,0 mg	Agente de tonicidad
Ácido clorhídrico	qs a pH 5	Agente ajustador del pH
Hidróxido de sodio	qs a pH 5	Agente ajustador del pH
Agua para inyección	A 1,0 ml	Solvente

Medidas de resultados primarias

- Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito (AUC_{inf})
[Marco de tiempo: Día 1-6, 8-10, 13-15, 17-19]

- Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta la concentración cuantificable ($AUC_{t_{\text{último}}}$) [Marco de tiempo: Día 1-6, 8-10, 13-15, 17-19]
- 5 • Concentración máxima observada ($C_{\text{máx}}$) [Marco de tiempo: Día 1-6, 8-10, 13-15, 17-19]

 - o Estimar la biodisponibilidad relativa de la formulación de tabletas recubiertas con película de AZD5055 frente a la

10 formulación de suspensión oral de AZD5055.
 - o Estimar la biodisponibilidad absoluta de la suspensión oral de AZD5055 y de la formulación de tabletas recubiertas con película de AZD5055.

15 o Evaluar el efecto del inhibidor de la bomba de protones, rabeprazol, sobre la PK de AZD5055 solo y en combinación con un agente reductor de ácido.

20 o Evaluar el efecto del inhibidor de la bomba de protones, rabeprazol, sobre la PK de AZD5055, cuando AZD5055 se administra con alimentos.

Medidas de resultado secundarias

25 En el marco de tiempo del Día 1-6, 8-10, 13-15, 17-19:

- Tiempo para alcanzar la concentración máxima observada ($t_{m\acute{a}x}$)
- Constante de tasa de eliminación terminal (λ_z)
- Vida media de eliminación terminal ($t_{1/2\lambda_z}$)
- 5 • Depuración corporal total aparente (solo dosificación extravascular) (CL/F)
- Depuración corporal total (solo dosificación intravascular) (CL)
- Volumen aparente de distribución basado en la
- 10 fase terminal (solo dosificación extravascular) (V_z/F)
- Volumen de distribución basado en la fase terminal (solo dosificación intravascular) (V_z)
- 15 • Tiempo medio de residencia (MRT, por sus siglas en inglés)
- Biodisponibilidad absoluta (calculada basado en la media geométrica del AUCinf del Tratamiento B o C vs. la media geométrica del AUCinf para el Tratamiento A) (F)
- 20 • Biodisponibilidad absoluta (calculada basado en la media geométrica del AUCinf del tratamiento B o C vs. la media geométrica del AUCinf del tratamiento A) (F_{rel})
- 25 • Relación entre el tratamiento de prueba y el tratamiento de referencia basado en AUCinf

- (calculado para el tratamiento D frente al
tratamiento C; Tratamiento E vs. Tratamiento
C; Tratamiento F vs. Tratamiento C;
Tratamiento F vs. Tratamiento E) (R_{AUC}))
- 5 ● Relación entre el tratamiento de prueba y el
tratamiento de referencia basado en AUC_{inf}
(calculado para el tratamiento D vs. el
tratamiento C; Tratamiento E vs. Tratamiento
C; Tratamiento F vs. Tratamiento C;
10 Tratamiento F vs. Tratamiento E) ($R_{C_{max}}$))
- Estimar la biodisponibilidad relativa de
la formulación de tabletas recubiertas con
película de AZD5055 frente a la
formulación de suspensión oral de AZD5055.
- 15 ○ Estimar la biodisponibilidad absoluta de
la suspensión oral de AZD5055 y de la
formulación de tabletas recubiertas con
película de AZD5055.
- Evaluar el efecto de los alimentos sobre
20 los parámetros farmacocinéticos (PK) de
AZD5055 en el estado alimentado y de
ayunas.
- Evaluar el efecto del agente reductor de
ácido, rabeprazol, sobre la PK de AZD5055
solo y en combinación con un agente
25 reductor de ácido.

- o Evaluar el efecto del agente reductor de ácido, rabeprazol, sobre la PK de AZD5055, cuando AZD5055 se administra en el estado alimentado y de ayunas.
- 5 o Evaluar la seguridad tras dosis únicas orales e IV de AZD5055 en participantes sanos.
- Número de sujetos con eventos adversos y eventos adversos graves [Marco de tiempo:
10 Desde la selección (Día -28 a -2) hasta el seguimiento (Día 23)]
- o Evaluar la seguridad tras dosis únicas orales e IV de AZD5055 en sujetos sanos

Se realizó un ensayo clínico de acuerdo con el
15 protocolo anterior y se puede resumir de la siguiente manera:

Criterios principales de inclusión

Participantes sanos de género masculino y
femenino (sin capacidad de gestación) de 18 a 55 años, que
20 tuvieron un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y
30 kg/m², inclusive.

Criterios de evaluación

Parámetros farmacocinéticos - Los parámetros
25 farmacocinéticos de AZD5055 incluyeron, pero no se
limitaron a, C_{máx}, AUC_{inf}, y AUC_{último}.

Variables de seguridad - Los criterios de valoración de seguridad incluyeron eventos adversos (AE), evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, química clínica, análisis de orina y cocientes albúmina:creatinina en orina), signos vitales y saturación periférica de oxígeno (SpO2), electrocardiograma estándar de 12 derivaciones, (ECG), telemetría y exámenes físicos.

Métodos estadísticos

10

Determinación del tamaño de la muestra

Se inscribieron aproximadamente 18 participantes sanos para garantizar que al menos 15 participantes completaran el estudio de 5 periodos. Se esperaba que el tamaño de muestra propuesto proporcionara información adecuada sobre el efecto de la formulación y el tratamiento concomitante sobre la exposición de AZD5055, mientras se exponía al menor número posible de participantes a los procedimientos de estudio. La interpretación de los resultados se basó en la relación media geométrica estimada (GMR, por sus siglas en inglés) y el intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés) de 90 % asociado entre la combinación de prueba y referencia para AUC y C_{máx}.

Presentación y análisis de datos farmacocinéticos

25

Se enumeraron las concentraciones plasmáticas para cada participante en cada tiempo real de muestreo y se resumieron por tratamiento y tiempo nominal de muestreo, usando las mismas estadísticas descriptivas que para los parámetros PK. Las presentaciones gráficas incluyeron curvas individuales y medias geométricas de concentración-tiempo (tiempo de muestreo real para curvas individuales y tiempo nominal de muestreo para curvas medias) en escala lineal y semilogarítmica. Se enumeraron las variables farmacocinéticas y los diagnósticos del análisis PK, y las variables PK se resumieron por tratamiento usando estadísticas descriptivas (n, media geométrica, coeficiente geométrico de variación [gCV; %], media aritmética, desviación estándar aritmética [SD], mínimo [mín], mediana, y máximo [máx]) para todas las variables excepto t_{máx}, que se resumieron usando n, mín, mediana y máx. Para evaluar la biodisponibilidad absoluta y relativa de AZD5055 se realizaron las siguientes comparaciones estadísticas sobre el conjunto de análisis PK:

- Tableta recubierta con película de AZD5055, en ayunas, C (prueba)/Suspensión oral de AZD5055, en ayunas, B (referencia).
- Tableta recubierta con película de AZD5055, en ayunas, C (prueba)/Solución para infusión de AZD5055, A (referencia).

Los análisis se realizaron usando un modelo lineal de análisis de varianza de efectos mixtos (ANOVA, por sus siglas en inglés) usando el logaritmo natural de $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , y $AUC_{\text{último}}$ como las variables de respuesta; 5 secuencia, periodo y tratamiento como efecto fijo, y participante anidado dentro de secuencia como efecto aleatorio. Transformada nuevamente desde la escala logarítmica, se estimaron y presentaron medias geométricas junto con CI (bilateral al 95 %) para $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , y $AUC_{\text{último}}$. 10

El resultado se transformó nuevamente a la escala original para brindar estimaciones de relaciones verdaderas */ desviación estándar geométrica (gSD, por sus siglas en inglés) y 90 % de CI para estas relaciones. Adicionalmente, se calculó y presentó el CI del 90 % para la diferencia.

15 Para evaluar el efecto de los alimentos y el efecto de los agentes reductores de ácido se realizaron las siguientes comparaciones estadísticas sobre el conjunto de análisis PK:

- o Tableta recubierta con película de AZD5055 de 20 mg, estado alimentado, D (prueba)/ Tableta recubierta con película de AZD5055 de 20 mg, en ayunas durante la noche, C (referencia). 20
- o Tableta recubierta con película AZD5055, con rabeprazol, F (prueba)/ Tableta recubierta con película AZD5055 en ayunas durante la noche, con rabeprazol, E (referencia). 25

- o Tableta recubierta con película de AZD5055, en ayunas durante la noche, con rabeprazol, E (prueba)/ Tableta recubierta con película de AZD5055 de 20 mg, en ayunas durante la noche, C (referencia).
- o Tableta recubierta con película de AZD5055, con rabeprazol, F (prueba)/ Tableta recubierta con película de AZD5055 de 20 mg, en ayunas durante la noche, C (referencia).

Se evaluó el efecto de los agentes reductores de alimentos y de ácidos sobre la PK de AZD5055, usando un modelo ANOVA lineal de efectos mixtos con efectos fijos para el tratamiento, periodo, y secuencia, y un efecto aleatorio para el participante dentro de la secuencia. Este análisis se realizó usando $C_{\text{máx}}$, $AUC_{\text{último}}$, y AUC_{inf} transformados logarítmicamente naturales. Transformada nuevamente desde la escala logarítmica, se calcularon y presentaron medias geométricas junto con IC (bilateral al 95 %) para $C_{\text{máx}}$, $AUC_{\text{último}}$, y AUC_{inf} . También, se estimaron proporciones de medias geométricas junto con los CI (bilateral al 90 %) y se presentaron para la comparación de tratamientos (es decir, AZD5055 en condición alimentada vs. AZD5055 en condiciones de ayuno).

Presentación y análisis de datos de seguridad

Todos los datos de seguridad (programados y no programados) se presentaron en los listados de datos. Las variables continuas se resumieron usando estadísticas descriptivas (n, media, SD, mín, mediana, máx) por tratamiento. Las variables categóricas se resumieron en tablas de frecuencia (frecuencia y proporción) por grupo de tratamiento/dosis. El análisis de las variables de seguridad se basó en el conjunto de análisis de seguridad.

10 Desviaciones del protocolo

Se presentaron 2 participantes con 2 desviaciones importantes del protocolo en la secuencia de tratamiento ACDEF y 3 participantes con 4 desviaciones importantes del protocolo en la secuencia de tratamiento BCDEF. Se supone que ninguna de las desviaciones importantes del protocolo afecte a ninguno de los puntos finales preespecificados. Por lo tanto, ningún participante con una desviación importante del protocolo se excluyó de ningún conjunto de análisis.

20 Resultados

Resultados farmacocinéticos

- La biodisponibilidad absoluta de la tableta recubierta con película fue de aproximadamente 66 % y 64 % basado en AUC_{inf} y $AUC_{último}$. La $C_{máx}$

para la tableta recubierta con película fue aproximadamente 21 % de la dosis IV.

- La exposición sistemática total a AZD5055 tras la dosificación con la tableta recubierta con película fue comparable a la dosificación con la suspensión oral basada en AUC_{inf} y $AUC_{último}$, no obstante, $C_{máx}$ fue aproximadamente 35 % menor.
- La exposición a AZD5055 basada en $C_{máx}$, $AUC_{último}$ y AUC_{inf} aumentó entre 22 % y 32 % cuando se dosificó en estado alimentado en comparación con el de ayunas. No obstante, cuando se dosificó con rabeprazol, los alimentos no afectaron la exposición sistémica total a AZD5055, mientras que aumentó la $C_{máx}$ en aproximadamente 17 % en comparación con la dosificación con rabeprazol en ayunas.
- Cuando se dosificó con rabeprazol en estado de ayunas no hubo cambios en la exposición sistémica total (AUC_{inf} y $AUC_{último}$) en comparación con AZD5055 en ayunas solo, no obstante, la $C_{máx}$ se redujo en 32 %.
- Cuando se administró rabeprazol en estado alimentado, no hubo cambios en la exposición sistémica total (AUC_{inf} y $AUC_{último}$) en

comparación con AZD5055 en ayunas solo, no obstante, la $C_{\text{máx}}$ se redujo en 20 %.

Resultados de seguridad

5 En este estudio no se identificaron mayores preocupaciones de seguridad o tolerabilidad y generalmente, AZD5055 fue bien tolerado. Esta evaluación se basó en lo siguiente:

- 10 • No hubo muertes en el estudio. Un participante experimentó un SAE en el Periodo 3. El investigador evaluó que este SAE posiblemente estaba se relacione con AZD5055 (aumento de transaminasas).
- 15 • Dos participantes experimentaron un AE (2 eventos) que llevó a la interrupción del tratamiento con AZD5055 después de la dosificación en el Periodo 3 (transaminasas aumentadas y dolor en el pecho no cardíaco).
- 20 • En general, 11 participantes experimentaron algún AE (20 eventos) durante el estudio. Cinco participantes experimentaron cualquier AE (9 eventos) evaluados por el Investigador como posiblemente relacionados con AZD5055.
- 25 • En total, 8 participantes informaron al menos 1 AE de intensidad de Grado 1 y 4 participantes

informaron al menos 1 AE de intensidad de Grado

2. No se reportaron AE de Grado 3 o superior.

- No se observaron tendencias clínicamente relevantes para parámetros de laboratorio, signos vitales, ECG o examen físico.
- La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) no afectó los resultados generales de seguridad de este estudio.

10 Referencias

Anteriormente se citaron varias publicaciones. A continuación se proporcionan citas completas para estas referencias. La totalidad de cada una de estas referencias se incorpora en la presente.

Autor	Referencia	Doi
Adegunsoye 2019	Adegunsoye A, et al., Chest. mayo de 2019; 155(5): 1026-40	10.1016/j.chest.2018.12.011.
Baarsma and Königshoff 2017	Baarsma HA, Königshoff M. Thorax. agosto de 2017; 72(8): 746-59	10.1136/thoraxjnl-2016-209753.
Baumgartner 1997	Baumgartner KB, et al., Am J Respir Crit Care Med. enero de 1997; 155(1): 242-8	10.1164/ajrccm.155.1.9001319.
Bayard 2019	Bunyard, J. et al., Eur Respir J 2019; 54: Suppl. 63, 589	
Chen 2017	Chen CW, et al., Ann Rheum Dis. abril de 2017; 76(4): 773-8.	10.1136/annrheumdis-2016-210294.
Chilosi 2003	Chilosi M, et al., Am J Pathol. mayo de 2003; 162(5): 1495-502	10.1016/s0002-9440(10)64282-4.
Distler 2019	Distler JHW, et al., Nat Rev Rheumatol. diciembre de 2019; 15(12): 705-30	10.1038/s41584-019-0322-7

Herr 2012	Herr P, Basler K. Dev Biol. 15 de enero de 2012; 361(2): 392-402	10.1016/j.ydbio.2011.11.003
Hutchinson 2015	Hutchinson J, et al., Eur Respir J. septiembre de 2015; 46(3): 795-806	10.1183/09031936.00185114
King 2014	King TE Jr, et al., N Engl J Med. 2014 29 de mayo; 370(22): 2083-92	10.1056/NEJMoA1402582
Khanna 2020	Khanna D, et al., Lancet Respir Med. octubre de 2020; 8(10): 963-74.	10.1016/S2213-2600(20)30318-0
Königshoff 2009	Königshoff M, et al., J Clin Invest. abril de 2009; 119(4): 772-87	10.1172/JCI33950.
Königshoff 2008	Königshoff M, et al., PLoS One. 14 de mayo de 2008; 3(5): e2142	10.1371/journal.pone.0002142
Lam 2011	Lam AP, et al., Am J Respir Cell Mol Biol. noviembre de 2011; 45(5): 915-22	10.1165/rcmb.2010-0113OC
Lam 2014	Lam AP, et al., Am J Respir Crit Care Med. 15 de julio de 2014; 190(2): 185-95	10.1164/rccm.201401-0079OC
Ley 2011	Ley B, et al., Am J Respir Crit Care Med. 15 de febrero de 2011; 183(4): 431-40	10.1164/rccm.201006-0894CI
Madan 2016	Madan B, et al., Kidney Int. mayo de 2016; 89(5): 1062-74	10.1016/j.kint.2016.01.017
Oda 2016	Oda K, et al., Respir Res. abril de 2016 12; 17: 39	10.1186/s12931-016-0357-0
Richeldi 2017	Richeldi L, et al., Lancet. 13 de mayo de 2017; 389(10082): 1941-52	10.1016/S0140-6736(17)30866-8
Richeldi 2014	Richeldi L, et al., N Engl J Med. mayo de 2014 29; 370(22): 2071-82	10.1056/NEJMoA1402584
Rodon 2021	Rodon J, et al., Br J Cancer. 2021; 125(1): 28-37	10.1038/s41416-021-01389-8
Shah 2021	Shah K, et al., Pharmacol Res. mayo de 2021; 167: 105532	10.1016/j.phrs.2021.105532
Spanjer 2016	Spanjer AIR, et al., FASEB J. mayo de 2016; 30(5): 1823-35	10.1096/fj.201500129

Wells 2020	Wells AU, et al., Lancet Respir Med. mayo de 2020; 8(5): 453-60	10.1016/S2213-2600(20)30036-9
Wollin 2019	Wollin L, et al., Eur Respir J. 19 de septiembre de 2019; 54(3): 1900161	10.1183/13993003.00161-2019
Yu 2019	Yu M, et al., Immunobiology. julio de 2019; 224(4): 551-9	10.1016/j.imbio.2019.04.006