

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 883 595**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2017 PCT/US2017/024280**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2017 WO17172602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2017 E 17716354 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.05.2021 EP 3435985**

54 Título: **Formulación granulada de 5-metil-1-fenil-2(1H)-piridona y método de elaboración de la misma**

30 Prioridad:

29.03.2016 US 201662314933 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.12.2021

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MUJUMDAR, SIDDHARTHYA,
KRISHNACHANDAN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 883 595 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación granulada de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y método de elaboración de la misma

Antecedentes

Campo de la divulgación

- 5 La divulgación se refiere a formulaciones granuladas de pirfenidona y a métodos de elaboración de formulaciones granuladas de pirfenidona.

Breve descripción de la tecnología relacionada

- 10 La 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona (también denominada pirfenidona) es una molécula sintética no peptídica con un peso molecular de 185,23 daltons. Sus elementos químicos se expresan como $C_{12}H_{11}NO$, y se conoce su estructura. La pirfenidona tiene propiedades antifibróticas a través de: expresión de $TNF-\alpha$ disminuida, expresión de PDGF disminuida y expresión de colágeno disminuida.

- 15 Se sabe que un uso importante de la pirfenidona es proporcionar beneficios terapéuticos a los pacientes que padecen estados de fibrosis tales como fibrosis pulmonar asociada al síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) y fibrosis pulmonar idiopática (IPF). La pirfenidona demuestra una capacidad farmacológica para prevenir o eliminar el tejido cicatricial excesivo encontrado en la fibrosis asociada con los tejidos lesionados, incluyendo la de los pulmones, piel, articulaciones, riñones, próstatas e hígados. La investigación básica y clínica publicada y no publicada sugiere que la pirfenidona puede retardar o inhibir de manera segura el aumento de tamaño progresivo de las lesiones fibróticas, eliminar las lesiones fibróticas preexistentes y prevenir la formación de nuevas lesiones fibróticas después de las lesiones tisulares.

- 20 Se entiende que un mecanismo por el cual la pirfenidona ejerce sus efectos terapéuticos es la modulación de las acciones de las citocinas. La pirfenidona es un potente inhibidor de citocinas fibrogénicas y $TNF-\alpha$. Está bien documentado que la pirfenidona inhibe la biosíntesis o liberación excesiva de diversas citocinas fibrogénicas tales como $TGF-\beta 1$, bFGF, PDGF y EGF. Zhang S *et al.*, Australian and New England Journal Ophthalmology, 26; S74-S76, 1998. Los informes experimentales también muestran que la pirfenidona bloquea la síntesis y liberación de cantidades excesivas de $TNF-\alpha$ de los macrófagos y otras células. Cain *et al.*, International Journal Immunopharmacology, 20:685-695 (1998).

Sumario de la divulgación

Según la invención, una formulación granulada de pirfenidona comprende gránulos de pirfenidona y un deslizante y uno o más excipientes extragranulares que comprenden un deslizante extragranular mezclado con los gránulos.

- 30 Según una realización de la divulgación, un método de elaboración de una formulación granulada de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona comprende mezclar la 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y excipientes intragranulares en un granulador de lecho fluidizado para formar gránulos, en el que los gránulos comprenden un deslizante; y añadir uno o más excipientes extragranulares que comprenden un deslizante extragranular a los gránulos para formar la formulación granulada.

- 35 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el deslizante puede incluirse de manera intragranular en una cantidad de al menos el 1 % en peso basándose en el peso total de la formulación.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación puede incluir un deslizante intragranular y un disgregante extragranular.

- 40 En cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación puede incluir gránulos con pirfenidona, carga, aglutinante y deslizante. La formulación puede incluir además en algunas realizaciones, disgregante, lubricante, añadido a los gránulos.

- 45 Según una realización de la divulgación, un comprimido puede comprender la formulación de cualquiera de las realizaciones anteriores o realizaciones dadas a conocer en el presente documento. Según otras realizaciones de la divulgación, el comprimido puede consistir en la formulación de cualquiera de las realizaciones anteriores o realizaciones dadas a conocer en el presente documento. Según otras realizaciones de la divulgación, el comprimido puede consistir esencialmente en la formulación de cualquiera de las realizaciones anteriores o realizaciones dadas a conocer en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

- 50 La figura 1 es una ilustración esquemática de un procedimiento de formación de una formulación granulada y comprimidos recubiertos con película según una realización de la divulgación;

la figura 2A es una fotografía de un recipiente granulador después de procesar una formulación sin deslizante

intragranular;

la figura 2B es una fotografía de un recipiente granulador después de procesar una formulación con deslizante intragranular según una realización de la divulgación;

5 la figura 3 es un gráfico que ilustra las diferencias en la distribución de tamaño de partícula de pirfenidona suministrada de dos fuentes diferentes, fuente 1 y fuente 2;

la figura 4A son imágenes de microscopio electrónico de barrido de pirfenidona suministrada de la fuente 2;

la figura 4B son imágenes de microscopio electrónico de barrido de pirfenidona suministrada de la fuente 1;

la figura 5 es un gráfico que ilustra la correlación entre el tiempo de disgregación y la fracción sólida del núcleo del comprimido para una formulación según las realizaciones de la divulgación;

10 la figura 6 es un gráfico que ilustra la correlación entre el tiempo de disgregación y el grosor del núcleo del comprimido para tres concentraciones de dosificación de una formulación según las realizaciones de la divulgación;

la figura 7 es un gráfico que ilustra el efecto de la presión de compresión sobre la resistencia a la tracción de una forma de dosificación comprimida según una realización de la divulgación;

15 la figura 8 es un gráfico que ilustra el efecto del porcentaje de fracción sólida sobre la resistencia a la tracción de una forma de dosificación comprimida según una realización de la divulgación;

la figura 9 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 267 mg cápsulas de pirfenidona comercial en 900 ml de HCl 0,1 N, acetato pH 4,5 o fosfato pH 6,8;

20 la figura 10 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de comprimidos de pirfenidona según las realizaciones de la divulgación, que tienen concentraciones de dosificación de 267 mg, 534 mg y 801 mg en 900 ml de HCl 0,1N;

la figura 11 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de comprimidos de pirfenidona según las realizaciones de la divulgación, que tienen concentraciones de dosificación de 267 mg, 534 mg, y 801 mg en 900 ml de acetato a pH 4,5;

25 la figura 12 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de comprimidos de pirfenidona según las realizaciones de la divulgación, que tienen concentraciones de dosificación de 267 mg, 534 mg y 801 mg en 900 ml de fosfato a pH 6,8;

la figura 13 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de comprimidos de pirfenidona según las realizaciones de la divulgación, que tienen concentraciones de dosificación de 267 mg, 534 mg y 801 mg en 900 ml de agua destilada;

30 la figura 14 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 267 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, en 1000 ml de agua destilada;

la figura 15 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 534 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, en 1000 ml de agua destilada;

35 la figura 16 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 801 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, en 1000 ml de agua destilada;

la figura 17 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 267 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, en 900 ml de HCl 0,1 N, acetato pH 4,5, o fosfato pH 6,8;

40 la figura 18 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 534 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, en 900 ml de HCl 0,1 N, acetato pH 4,5, o fosfato pH 6,8;

la figura 19 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 801 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, en 900 ml de HCl 0,1 N, acetato pH 4,5, o fosfato pH 6,8;

45 la figura 20 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 801 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, que ilustra el efecto de la presión de compresión y el tamaño de partícula del principio activo sobre la disolución;

la figura 21 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 534 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, que ilustra el efecto de la fuerza de

compresión sobre la disolución de fase temprana; y

la figura 22 es un gráfico del porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para la disolución de 267 mg de comprimidos de pirfenidona según una realización de la divulgación, que ilustra el efecto de la fuerza de compresión sobre la disolución de fase temprana.

5 Descripción detallada

Las cápsulas de pirfenidona están disponibles comercialmente con el nombre comercial Esbriet®, y se proporcionan como una cápsula de 267 mg de tamaño n.º 1. Para muchos regímenes de tratamiento, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, a menudo se prescriben cantidades de dosificación de 801 mg tres veces al día, lo que requiere que el paciente tome 9 cápsulas por día. Para algunos pacientes, las formulaciones en comprimidos pueden representar un régimen más agradable y compatible con el paciente. Por ejemplo, según las realizaciones de la divulgación, los comprimidos pueden incluir 801 mg de pirfenidona, lo que permite la administración de un comprimido, tres veces al día o un total de tres comprimidos. Los comprimidos según las realizaciones de la divulgación pueden incluir desde 100 mg hasta 1200 mg de pirfenidona. Por ejemplo, una concentración de dosificación puede ser 200 mg, 267 mg, 534 mg, 600 mg u 801 mg de pirfenidona para una dosis unitaria según una realización de la divulgación. Las variaciones de la concentración de dosificación pueden facilitar la administración al paciente, por ejemplo, cuando se titula la dosis. Los comprimidos según las realizaciones de la divulgación pueden recubrirse con película. El recubrimiento de película puede colorearse, por ejemplo, para distinguir entre diferentes concentraciones de dosificación.

En vista de los requisitos de dosificación, las formas de dosificación oral de pirfenidona, y particularmente los comprimidos, requieren generalmente altas concentraciones de pirfenidona para proporcionar un tamaño de comprimido que sea de tamaño manejable para la administración oral. Sin embargo, la pirfenidona como principio activo tiene malas características de fluidez del polvo, por ejemplo, para el procesamiento de formulaciones. En vista de las altas concentraciones del principio activo necesarias en la forma de dosificación, queda poco margen para que los excipientes ayuden a mejorar la fluidez y procesabilidad del polvo de pirfenidona. Normalmente, los procedimientos de formulación utilizarían mayores concentraciones de excipientes, particularmente con principios activos difíciles de procesar. Sin embargo, tales técnicas de formulación convencionales no pueden utilizarse cuando se necesita una alta concentración de principio activo. Se ha descubierto que las formulaciones dadas a conocer en el presente documento proporcionan una formulación que presenta buenas propiedades de flujo durante el procedimiento de granulación, pueden comprimirse en comprimidos en condiciones de compresión convencionales y dan como resultado comprimidos estables que resisten el agrietamiento, pero mantienen las propiedades de disolución deseadas.

La pirfenidona es un sólido no higroscópico altamente cristalino con un intervalo de punto de fusión entre 106 °C y 112 °C. Se ha descubierto que el tamaño de partícula de pirfenidona puede variar según los proveedores. Con referencia a la figura 3, por ejemplo, se encontró que la pirfenidona de dos proveedores diferentes, fuente 1 y fuente 2, tenía distribuciones de tamaño de partícula distintas. En particular, se encontró que la pirfenidona de la fuente 1 tenía un tamaño de partícula d_{90} entre 50 μm a 64 μm , mientras que se encontró que la pirfenidona suministrada desde la fuente 2 tenía un tamaño de partícula d_{90} entre 114 μm y 151 μm . Las figuras 4A y 4B son imágenes de microscopía electrónica de barrido que ilustran además las diferencias en los tamaños de partículas observados con la pirfenidona de origen diferente. Tal como se muestra en las figuras 4A y 4B, la pirfenidona consiste en partículas primarias de forma irregular. La forma de las partículas primarias es comparable entre las dos fuentes. Se encontró que las partículas primarias más pequeñas tenían tendencia a formar aglomerados. Se encontraron mayores niveles de aglomerados en la fuente 1 en comparación con la fuente 2 y en algunos lotes del principio activo de la fuente 1, se encontraron aglomerados de mayor tamaño.

Se encontró que las variaciones del tamaño de partícula del principio activo afectan a la dureza (resistencia a la tracción) de un comprimido formado a partir de la formulación granulada. Sin embargo, se descubrió sorprendentemente que la fracción sólida de los comprimidos según la divulgación, y no la resistencia a la tracción, influía en las características de liberación del fármaco. Por tanto, se determinó que el grosor del comprimido, que controla la fracción sólida, puede usarse como parámetro en la etapa de compresión del comprimido en lugar de la dureza del comprimido para asegurar las características de liberación del fármaco deseadas. Las figuras 5 y 6 ilustran la correlación entre el tiempo de disgregación y la fracción sólida y el grosor del comprimido, respectivamente, para un comprimido según una realización de la divulgación.

Se ha descubierto además que los métodos para formar granulaciones de pirfenidona y comprimir tales formulaciones en comprimidos pueden hacer que las propiedades de los comprimidos resultantes sean sensibles a las variaciones de tamaño de partícula en el principio activo y al contenido de agua de la formulación producida a través de diversos métodos de granulación en húmedo, tales como métodos de mezclado de alta cizalladura. Sorprendentemente, procesar formulaciones de pirfenidona según las realizaciones de la divulgación usando un procedimiento de granulación en lecho fluidizado puede permitir un procedimiento de formulación que es significativamente menos sensible al contenido de humedad del granulado y que puede adaptarse a variaciones en el tamaño de partícula del principio activo. Tal como se analiza en detalle a continuación, los métodos de formación de la formulación granulada según las realizaciones de la divulgación también pueden permitir la formación posterior

de comprimidos que están libres de microgrietas y tienen suficiente dureza, a pesar de las variaciones en el tamaño de partícula del principio activo que puede producirse, por ejemplo, de proveedor a proveedor. Esto puede proporcionar ventajosamente un procedimiento a escala comercial más robusto que puede adaptarse a variaciones en el tamaño de partícula sin necesidad de cambiar el procedimiento de fabricación del comprimido o las condiciones de compresión del comprimido.

Según las realizaciones de la divulgación, una formulación granulada puede incluir gránulos que incluyen pirfenidona y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, "componentes intragranulares" se refiere a los componentes incluidos en el gránulo. Además de los gránulos, la formulación de granulados puede incluir uno o más excipientes añadidos a los gránulos como componentes extragranulares. Tal como se usa en el presente documento, "componentes extragranulares" se refiere a componentes añadidos a los gránulos ya formados. En diversas realizaciones, la formulación puede incluir pirfenidona y un deslizante como componentes intragranulares. Se ha encontrado que la inclusión de deslizante dentro del gránulo en una cantidad de al menos aproximadamente el 1 % en peso de la formulación mejora ventajosamente la fluidez y la capacidad de procesamiento de los gránulos y las formulaciones de granulados. En diversas realizaciones, las formulaciones incluyen una cantidad eficaz de deslizante intragranular para mejorar las características de flujo de polvo y/o gránulos, por ejemplo, tal como se mide mediante un coeficiente de función de flujo de aproximadamente 4 a aproximadamente 20, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 o de aproximadamente 10 a aproximadamente 14. En diversas realizaciones, los polvos, gránulos y/o formulación de gránulos de pregranulación pueden tener un coeficiente de función de flujo de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

Normalmente, los deslizantes se utilizan sólo de manera extragranular para mejorar el flujo de los gránulos ya formados en la máquina de preparación de comprimidos, pero no se usan de manera convencional ni se espera que mejoren el flujo de un principio activo durante la granulación. Sin embargo, se ha descubierto ventajosa y sorprendentemente que el uso de un deslizante intragranular en la presente formulación con pirfenidona puede mejorar el flujo de los componentes intragranulares en forma de polvo, mejorar el procesamiento y el flujo de los gránulos y mejorar el flujo de los gránulos con o sin la adición de componentes extragranulares durante la compresión, tal como en un proceso de preparación de comprimidos. En algunas realizaciones, las formulaciones de la divulgación pueden comprimirse, por ejemplo, para preparar comprimidos, sin la necesidad de la adición de deslizante como componente extragranular.

Con referencia a las figuras 2A y 2B, se sometieron a prueba formulaciones con y sin deslizante. Se granuló una mezcla en polvo de pirfenidona, carga y deslizante en un recipiente granulador usando un procedimiento de granulación en húmedo en el que se pulverizó aglutinante sobre la mezcla. Se observó una cantidad reducida de gránulos y polvo residual que se pegaba a los lados del recipiente granulador cuando los gránulos contenían el deslizante intragranular (figura 2B). Tal como se ilustra en la figura 2A, sin un deslizante intragranular, se observó que los gránulos se pegaban a los lados del recipiente y una cantidad significativa de polvo residual permanecía pegado al recipiente granulador, lo que es indicativo de la naturaleza cohesiva de la formulación.

Pueden incluirse excipientes adicionales en algunas realizaciones. Los ejemplos de excipientes incluyen aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes y deslizantes adicionales, que pueden proporcionarse como componentes intragranulares y/o extragranulares. Por ejemplo, en una realización, una formulación incluye pirfenidona, carga, aglutinante y un deslizante como componentes intragranulares, y un disgregante, lubricante y deslizante adicional como componentes extragranulares.

Para las formas de dosificación que incluyen recubrimientos, tales como comprimidos recubiertos con película, a menos que se especifique lo contrario, los porcentajes en peso (% p/p) de pirfenidona o excipientes en la formulación tal como se usas en el presente documento se refieren al peso basándose en el peso total del núcleo (por ejemplo, núcleo del comprimido) y excluyen cualquier peso de los recubrimientos exteriores.

Una formulación puede incluir aproximadamente del 60 % en peso al 95 % en peso de pirfenidona basándose en el peso total de la formulación. Otras cantidades adecuadas incluyen de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso, de aproximadamente el 65 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso, de aproximadamente el 80 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso. Por ejemplo, las formulaciones pueden incluir pirfenidona en una cantidad de aproximadamente el 60, el 62, el 64, el 66, el 68, el 70, el 72, el 74, el 76, el 78, el 80, el 82, el 84, el 86, el 88, el 90, el 92, el 94 y el 95 % en peso basándose en el peso total de la formulación. Según las realizaciones de la divulgación, las dosis unitarias pueden proporcionarse con una cantidad de dosificación de pirfenidona en un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1100 mg. Por ejemplo, las concentraciones de dosificación pueden incluir 200 mg, 267 mg, 534 mg, 600 mg y 801 mg de pirfenidona. En realizaciones alternativas, las concentraciones de dosificación pueden incluir 266 mg, 268 mg, 533 mg, 535 mg y 800 mg de pirfenidona. En una realización, la dosis unitaria es una forma de dosificación comprimida, por ejemplo, comprimidos.

Según las realizaciones de la divulgación, las formulaciones de pirfenidona pueden incluir uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes y cargas. Los excipientes usados de manera convencional como aglutinantes, cargas, deslizantes, lubricantes y cargas pueden usarse en las formulaciones de la divulgación. A continuación, se proporcionan listados de ejemplos de excipientes

adecuados.

El aglutinante puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carbonato de calcio, difosfato de calcio, carbómeros, acetato-ftalatos de celulosa, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, etilenglicol y copolímero injertado con vinilglicol, isomalt, poloxámero, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos, y combinaciones de los mismos.

El aglutinante puede incluirse en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 8 % en peso, de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 7 en peso, y de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, basándose en el peso total de la formulación. Otras cantidades adecuadas de aglutinante incluyen aproximadamente el 1, el 1,5, el 2, el 2,5, el 3, el 3,5, el 4, el 4,5, el 5, el 5,5, el 6, el 6,5, el 7, el 7,5, el 8, el 8,5, el 9, el 9,5 y el 10 % en peso basándose en el peso total de la formulación. Se encontró ventajosamente que las cantidades de aglutinante mayores del 4 % en peso pueden mejorar la fluidez y comportamiento de compactación de los gránulos durante la preparación de comprimidos. Se encontró que las cantidades de aglutinante que oscilan desde aproximadamente el 3,9 % en peso hasta aproximadamente el 4,8 % en peso mejoran el comportamiento de compactación de los gránulos sin un efecto significativo sobre las características de disolución y disgregación de la formulación. Las cantidades de aglutinante se contemplan para cualquier aglutinante adecuado, incluyendo polivinilpirrolidona.

El disgregante puede seleccionarse del grupo que consiste en agar-agar, alginas, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa y sales de los mismos, celulosa, arcillas, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio, crospovidona, gomas, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato sódico de almidón, almidón, y combinaciones de los mismos. En diversas realizaciones, el disgregante puede proporcionarse tanto dentro de los gránulos (de manera intragranular) como de manera extragranular en una formulación granulada. Alternativamente, el disgregante puede incluirse sólo de manera intragranular o sólo de manera extragranular.

El disgregante puede incluirse en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, del 0 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 8 % en peso, de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 7 en peso, y de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, basándose en el peso total de la formulación. Otras cantidades adecuadas de disgregante incluyen aproximadamente el 0, el 0,5, el 1, el 1,5, el 2, el 2,5, el 3, el 3,5, el 4, el 4,5, el 5, el 5,5, el 6, el 6,5, el 7, el 7,5, el 8, el 8,5, el 9, el 9,5 y el 10 % en peso.

El lubricante puede seleccionarse del grupo que consiste en agar, estearato de calcio, oleato de etilo, laureato de etilo, glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, estearato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilestearato de sodio, sorbitol, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, y combinaciones de los mismos.

El lubricante pueden incluirse en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 0,05 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 1,8 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 0,05 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso, de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,8 % en peso, o de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 0,6 % en peso, basándose en el peso total de la formulación. Otras cantidades adecuadas de lubricante incluyen aproximadamente el 0,05, el 0,06, el 0,07, el 0,08, el 0,1, el 0,2, el 0,3, el 0,4, el 0,5, el 0,6, el 0,7, el 0,8, el 0,9, el 1, el 1,2, el 1,4, el 1,6, el 1,8 y el 2 % en peso, basándose en el peso total de la formulación.

La carga puede seleccionarse del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, silicato de calcio, sulfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de calcio y sales de los mismos, celulosa, derivados de dextrina, dextrina, dextrosa, fructosa, isomalt, caolín, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, manitol, celulosa microcristalina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, azúcar, xilitol, y combinaciones de los mismos.

La carga puede incluirse en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso, de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, y de aproximadamente el 6 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso basándose en el peso total de la formulación. Otras cantidades adecuadas incluyen, aproximadamente el 2, el 3, el 4, el 5, el 6, el 7, el 8, el 9, el 10, el 11, el 12, el 13, el 14, el 15, el 16, el 17, el 18, el 19, el 20, el 21, el 22, el 23, el 24, el 25, el 26, el 27, el 28, el 29 y el 30 % en peso basándose en el peso total de la formulación. Las cantidades de carga se contemplan para cualquier carga adecuada, incluyendo celulosa microcristalina.

El deslizante puede seleccionarse del grupo que consiste en sílice, sílice pirogénica, celulosa silicificada, estearato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, sílice pirogénica, silioaluminato de sodio hidratado, celulosa, fosfato de calcio, laurilsulfato de sodio, almidón pregelatinizado, talco, y combinaciones físicas o coprocesadas de los mismos. El deslizante puede ser sílice, y puede ser una sílice pirogénica hidrófila (también conocida como dióxido de silicio coloidal). El deslizante puede proporcionarse de manera intragranular y opcionalmente de manera extragranular. En realizaciones en las que el deslizante se proporciona tanto de manera intragranular como de manera extragranular, el deslizante puede ser el mismo o materiales diferentes.

El deslizante puede incluirse de manera intragranular en una cantidad, basándose en el peso total de la formulación, de al menos aproximadamente el 1 % en peso, al menos aproximadamente el 1,5 % en peso, al menos aproximadamente el 2 % en peso, al menos aproximadamente el 2,5 % en peso, al menos aproximadamente el 3 % en peso, al menos aproximadamente el 3,5 % en peso o al menos aproximadamente el 4 % en peso. Por ejemplo, cuando se incluye de manera intragranular, el deslizante puede estar en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 4,5 % en peso, de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 3,5 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, o de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso. Otras cantidades adecuadas de deslizante intragranular incluyen aproximadamente el 1, el 1,1, el 1,2, el 1,3, el 1,4, el 1,5, el 1,6, el 1,7, el 1,8, el 1,9, el 2, el 2,1, el 2,2, el 2,3, el 2,4, el 2,5, el 2,6, el 2,7, el 2,8, el 2,9, el 3, el 3,1, el 3,2, el 3,3, el 3,4, el 3,5, el 3,6, el 3,7, el 3,8, el 3,9, el 4, el 4,1, el 4,2, el 4,3, el 4,4, el 4,5, el 4,6, el 4,7, el 4,8, el 4,9 y el 5 % en peso, basándose en el peso total de la formulación.

El deslizante puede incluirse de manera extragranular en una cantidad de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, del 0 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso, de aproximadamente el 0,03 % en peso a aproximadamente el 0,8 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,05 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,2 % en peso, y de aproximadamente el 0,05 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso. Otras cantidades adecuadas de deslizante extragranular incluyen aproximadamente el 0, el 0,01, el 0,02, el 0,04, el 0,06, el 0,08, el 0,1, el 0,2, el 0,4, el 0,6, el 0,8, el 1, el 1,5, el 2, el 2,5, el 3, el 3,5, el 4, el 4,5 y el 5 % en peso, basándose en el peso total de la formulación. Las cantidades de deslizante se contemplan para cualquier deslizante adecuado, incluyendo sílice.

En un tipo de realización, los componentes extragranulares constituyen el 10 % en peso o menos de una formulación comprimida. Por ejemplo, los componentes extragranulares pueden ser del 10 % en peso o menos, el 10 % en peso o menos, el 8 % en peso o menos, el 7 % en peso o menos, el 6 % en peso o menos, el 5 % en peso o menos, el 4 % en peso o menos, el 3 % en peso o menos, el 2 % en peso o menos, o en un intervalo del 0,01 % en peso al 10 % en peso, o del 0,01 al 8 % en peso, o del 0,01 al 6 % en peso, o del 0,01 al 5 % en peso, o del 0,01 al 4 % en peso, o del 0,01 al 3 % en peso, o del 0,01 al 2 % en peso, o del 0,01 al 1 % en peso.

En diversas realizaciones, la formulación granulada puede comprimirse para dar una formulación en comprimidos. Se ha descubierto ventajosamente que los comprimidos según la divulgación tienen características de liberación de fármaco que se correlacionan con la fracción sólida. La fracción sólida es un parámetro de procedimiento normalizado calculado usando la dimensión del núcleo del comprimido (tamaño de la herramienta de compresión y grosor del comprimido), el peso del comprimido y la densidad real (al contrario que la densidad aparente) de la mezcla final. Durante una operación convencional de compresión de comprimidos, para una concentración de dosificación dada, todos los demás factores que definen la fracción sólida permanecen sin cambios, con la excepción del grosor del comprimido. Por tanto, se ha determinado que controlando el grosor del comprimido en una operación convencional de compresión de comprimidos puede usarse para seleccionar como objetivo una fracción sólida predefinida durante la compresión del comprimido, que a su vez puede usarse para seleccionar como objetivo una característica de liberación de pifrenidona predefinida.

En diversas realizaciones, las formulaciones son formulaciones de liberación inmediata. En tales realizaciones, puede ser deseable tener una liberación de al menos el 80 % del principio activo en aproximadamente 15 minutos. Para conseguir tales parámetros de liberación, las dosis unitarias comprimidas, por ejemplo, comprimidos, pueden tener una fracción sólida de al menos el 80 %. En algunas realizaciones, la fracción sólida es superior al 80 %. Por ejemplo, la dosis unitaria puede tener una fracción sólida de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 95 %, de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 95 %, más de aproximadamente el 80 % al 90 %, de aproximadamente el 81 % a aproximadamente el 95 % y de aproximadamente el 82 % a aproximadamente el 94 %. Otras fracciones sólidas adecuadas incluyen el 80 %, el 81 %, el 82 %, el 83 %, el 84 %, el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 % y el 95 %.

En general, un comprimido según las realizaciones de la divulgación puede tener un grosor de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 8 mm, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 8 mm, y de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 10 mm. Si bien la relación entre el tiempo de disgregación y la fracción sólida generalmente no ha variado dependiendo de la cantidad de dosificación en las realizaciones sometidas a prueba, ha habido alguna variación cuando se utiliza el grosor del

comprimido como parámetro tal como se muestra en la figura 6. Se ha encontrado que la liberación de fármaco de al menos aproximadamente el 80 % en 15 minutos puede lograrse en una forma de dosificación comprimida que tiene 801 mg de pirfenidona con un grosor de comprimido de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 10 mm; en una forma de dosificación comprimida que tiene 534 mg de pirfenidona con un grosor de comprimido de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 8 mm; y en una forma de dosificación comprimida que tiene 267 mg de pirfenidona con un grosor de comprimido de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 8 mm.

Con referencia a la figura 1, en una realización, un procedimiento para formar una granulación según con una realización de la divulgación puede incluir mezclar pirfenidona con uno o más excipientes usando granulación en lecho fluidizado. En diversas realizaciones, la pirfenidona se mezcla con un deslizante usando granulación en lecho fluidizado para formar gránulos. Pueden añadirse uno o más excipientes a los gránulos (de manera extragranular). Se ha descubierto ventajosamente que el uso de un procedimiento de granulación en lecho fluidizado no solo puede mejorar la procesabilidad de la formulación y la tolerancia de la variación del tamaño de partícula de pirfenidona, sino que también proporciona una tolerancia mejorada del contenido de humedad en la granulación. Por ejemplo, cuando se utilizan métodos de granulación en húmedo de alto cizalladura, se observó que la compresibilidad de los gránulos dependía del contenido de humedad, lo que requería un contenido de humedad tal como se mide mediante pérdida por desecación del 1,5 % al 2,0 % para procesarse en núcleos de comprimidos que tienen características físicas adecuadas (compresión del comprimido a valores de dureza adecuados). Sin embargo, los métodos según la divulgación que utilizan el procesamiento de granulación en lecho fluidizado son menos sensibles al contenido de humedad, lo que permite contenidos de humedad de menos del 3 %, por ejemplo, del 0 % al 2,9 %, acomodando así las variaciones (tanto en sobreseco como infraseco) de los gránulos al tiempo que permite obtener comprimidos con características físicas adecuadas.

También se encontró que las formulaciones procesadas con técnicas convencionales de granulación en húmedo de alta cizalladura eran sensibles a los cambios en la distribución del tamaño de partícula de pirfenidona de diferentes fuentes de pirfenidona, lo que da como resultado comprimidos con valores de dureza malos y, a menudo, con formación de microgrietas en los comprimidos. En comparación, las formulaciones y métodos según la divulgación fueron significativamente menos sensibles a los cambios de tamaño de partícula de pirfenidona y a los contenidos de humedad, tal como se analiza en detalle a continuación. Por ejemplo, puede usarse la granulación en lecho fluidizado. La granulación en lecho fluidizado puede permitir un procedimiento de granulación en húmedo de múltiples etapas realizado en el mismo recipiente, por ejemplo, para hacer uno o más de precalentar, granular y secar los polvos.

En una realización de ejemplo, un método de elaboración de una formulación según la divulgación puede incluir mezclar pirfenidona y los excipientes intragranulares para formar gránulos. En diversas realizaciones, la pirfenidona puede mezclarse con un deslizante y un aglutinante o disolución o suspensión de aglutinante para formar gránulos. Los gránulos pueden incluir además una carga mezclada con pirfenidona y deslizante. En diversas realizaciones, el aglutinante puede añadirse como disolución o suspensión. Por ejemplo, el aglutinante puede pulverizarse sobre la pirfenidona y los excipientes intragranulares. El aglutinante puede proporcionarse, por ejemplo, como una disolución acuosa, suspensión acuosa, disolución alcohólica, suspensión alcohólica o en una mezcla hidroalcohólica, que puede ser una disolución o suspensión. En algunas realizaciones, la pirfenidona y los excipientes intragranulares pueden mezclarse previamente antes de añadir el aglutinante.

Los gránulos pueden secarse hasta un contenido de humedad objetivo. Por ejemplo, puede usarse el secado para eliminar el exceso de humedad que pueda haberse introducido, por ejemplo, de una disolución o suspensión aglutinante. La mezcla y el secado pueden completarse, por ejemplo, usando un granulador de lecho fluidizado. A continuación, los gránulos pueden tamizarse en algunas realizaciones. Por ejemplo, puede usarse un tamiz de 2 mm para ayudar en la eliminación de grumos de los gránulos. Los gránulos secos y opcionalmente tamizados pueden mezclarse luego con componentes extragranulares. En una realización, esto puede incluir mezclar los gránulos con un disgregante y/o una cantidad adicional de deslizante y/o lubricante. En una realización, los gránulos se mezclan con un disgregante y una cantidad adicional de deslizante y luego la mezcla resultante se mezcla con un lubricante. En otra realización, los componentes extragranulares se mezclan previamente y se añaden a los gránulos en una sola etapa.

El método puede incluir opcionalmente calentar la pirfenidona y los excipientes (intragranulares) antes y/o durante la adición de la disolución o suspensión de aglutinante. El precalentamiento puede ayudar a asegurar que la mezcla esté en un estado mixto fluidizado en el momento del inicio de la pulverización del aglutinante.

Cuando se añaden múltiples componentes extragranulares a los gránulos, las adiciones pueden realizarse de manera simultánea o en serie. Por ejemplo, en una realización, el disgregante, lubricante y deslizante adicional se añaden de manera extragranular en una sola etapa. En otra realización, el disgregante y el deslizante se añaden de manera extragranular en una primera etapa y se mezclan y luego se añade lubricante en una segunda etapa con mezclado adicional. Puede utilizarse cualquier número adecuado de etapas de adición.

Opcionalmente, cualquiera o todos del principio activo y los excipientes de la formulación pueden premezclarse y/o tamizarse antes de la granulación, por ejemplo, antes de cargar los componentes en un recipiente granulador. La premezcla de excipientes en las etapas dadas (por ejemplo) antes de cargar los componentes intragranulares en un

mezclador o granulador o añadir los excipientes extragranulares a los gránulos puede ayudar a asegurar una buena distribución de los componentes. El tamizado de los excipientes y/o premezclas antes de la adición puede ayudar además a eliminar los grumos de los componentes de la formulación antes de cargarlos en el granulador.

5 En diversas realizaciones, la formulación granulada puede comprimirse para dar una forma de dosificación comprimida, por ejemplo, un comprimido. Por ejemplo, la formulación puede comprimirse usando una presión de compresión de aproximadamente 50 MPa a aproximadamente 500 MPa, de aproximadamente 100 MPa a aproximadamente 400 MPa, de aproximadamente 200 MPa a aproximadamente 300 MPa, de aproximadamente 100 MPa a aproximadamente 170 MPa, y de aproximadamente 75 MPa a aproximadamente 200 MPa. Otras presiones de compresión adecuadas incluyen aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 00, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 y 500 MPa.

10 En algunas realizaciones, puede aplicarse una fuerza de precompresión durante el procedimiento de compresión (por ejemplo, elaboración de comprimidos) durante un tiempo antes de la aplicación de la fuerza de compresión principal completa. Por ejemplo, puede aplicarse una fuerza de precompresión del 20-30 % de la fuerza de compresión principal.

15 La fuerza de compresión puede afectar al perfil de disolución en las fases tempranas de disolución, generalmente en el plazo de los 15 minutos iniciales. Las figuras 21 y 22 ilustran los cambios en el perfil de disolución de fase temprana para dos concentraciones de dosificación (comprimido de 534 mg y comprimido de 267 mg, respectivamente) que pueden resultar de cambiar la fuerza de compresión.

20 En diversas realizaciones, la forma de dosificación comprimida se recubre adicionalmente con un recubrimiento con película. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con recubrimiento con película. En algunas realizaciones, el recubrimiento es un recubrimiento de liberación inmediata. Los recubrimientos a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, Opadry II amarillo, Opadry II rosa y Opadry II morado. Por ejemplo, pueden usarse recubrimientos para colorear la forma de dosificación para identificar por color, diferentes cantidades de dosificación. Los recubrimientos también pueden incluir agentes de protección contra la luz en algunas realizaciones, que pueden ayudar a mantener la fotoestabilidad de la forma de dosificación. Puede usarse cualquier recubrimiento y método de recubrimiento de formas de dosificación comprimidas. Los recubrimientos pueden incluir uno o más de dióxido de titanio, óxido de hierro, talco, polietilenglicol y poli(alcohol vinílico). Los recubrimientos pueden aplicarse como una disolución usando cualquier técnica de recubrimiento adecuada. Por ejemplo, los recubrimientos pueden colorearse para diferenciar las concentraciones de dosificación. En diversas realizaciones, la coloración puede proporcionarse mediante un óxido de hierro coloreado, por ejemplo, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y combinaciones de los mismos. En diversas realizaciones, los recubrimientos añaden del 1 % al 5 % en peso a la formulación, por ejemplo, un núcleo de comprimido. Pueden usarse cualesquiera cantidades de recubrimiento, pesos de recubrimiento y porcentajes de peso añadidos adecuados.

35 Ventajosamente, las formulaciones según las realizaciones de la divulgación pueden comprimirse en una forma de dosificación comprimida sin formación de microgrietas y con propiedades físicas de comprimido adecuadas, incluyendo resistencia a la tracción. Los métodos y formulaciones según la divulgación pueden tolerar diferencias en el tamaño de partícula del principio activo. Las figuras 3 y 4 ilustran las diferencias en la distribución del tamaño de partícula del principio activo pirfenidona proporcionado por dos proveedores diferentes. Tal como se muestra en detalle en los ejemplos, la capacidad de formación de comprimidos y la compactabilidad de la formulación pueden verse afectadas por las diferencias en el tamaño de partícula. Las formulaciones y métodos para preparar tales formulaciones, dadas a conocer en el presente documento, por ejemplo, usando granulación en lecho fluidizado, pueden permitir la formación de formas de dosificación comprimidas que tienen características físicas adecuadas a pesar de la variabilidad en el tamaño de partícula del principio activo. Esto puede permitir un procedimiento y una formulación a escala comercial que puede adaptarse al principio activo independientemente del proveedor y cualquier variación en el tamaño de partícula. Además, aunque se observó que la variación del tamaño de partícula podría dar como resultado diferencias en la resistencia a la tracción, se determinó que tales diferencias no afectaron el comportamiento de disolución de la forma de dosificación, que en cambio fue controlada por la fracción sólida.

50 Las formulaciones según las realizaciones de la divulgación pueden comprender cualquier combinación de excipientes dados a conocer en el presente documento. Las formulaciones según las realizaciones de la divulgación pueden consistir en cualquier combinación de excipientes dados a conocer en el presente documento. Las formulaciones según las realizaciones de la divulgación pueden consistir esencialmente en cualquier combinación de excipientes dados a conocer en el presente documento. Por ejemplo, una formulación según una realización de la divulgación puede consistir en pirfenidona, deslizante intragranular, aglutinante y, opcionalmente, uno o más de una carga, disgregante, deslizante adicional y lubricante.

55 Cualquiera de las realizaciones anteriores de la formulación granulada puede proporcionarse en una forma de dosificación oral. Por ejemplo, cualquiera de las formulaciones granuladas dadas a conocer en el presente documento puede proporcionarse como una forma de dosificación comprimida, por ejemplo, un comprimido. Los comprimidos pueden comprender cualquier combinación de excipientes dados a conocer en el presente documento. Los comprimidos pueden consistir en cualquier combinación de excipientes dados a conocer en el presente

documento. Los comprimidos pueden consistir esencialmente en cualquier combinación de excipientes dados a conocer en el presente documento. Por ejemplo, los comprimidos según las realizaciones de la divulgación pueden consistir en pirfenidona, deslizante intragranular, aglutinante y, opcionalmente, uno o más de una carga, disgregante, deslizante adicional y lubricante.

5 Indicaciones terapéuticas

Una realización de esta divulgación proporciona métodos para tratar estados fibróticos y otros trastornos mediados por citocinas. Estos métodos comprenden administrar la formulación de esta divulgación a un paciente que lo necesita. Tal como se usa en el presente documento, un paciente “que necesita terapia con pirfenidona” es un paciente que podría beneficiarse de la administración de pirfenidona. El paciente puede padecer cualquier enfermedad o estado para el que la terapia con pirfenidona puede ser útil en la mejora de los síntomas. La pirfenidona es un agente antifibrótico conocido, por lo que tales trastornos incluyen trastornos fibróticos, tales como trastornos fibróticos del pulmón, riñón, hígado, corazón u otros órganos. Otros trastornos que podrían beneficiarse de la terapia con pirfenidona incluyen trastornos inflamatorios o trastornos autoinmunitarios. Aún otros trastornos que podrían beneficiarse de la terapia con pirfenidona incluyen enfermedades que dan como resultado fibrosis, o en las que la fibrosis acompañante es responsable en parte de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, tal como infartos (muerte tisular), infección, cáncer, cirrosis, y similares. Por ejemplo, tales enfermedades o estados incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, bronquiolitis obliterante, rechazo crónico de trasplante de pulmón, esclerodermia, glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria (GFS) o glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN), neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, un estado de fibrosis del pulmón, enfermedades pulmonares autoinmunitarias, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias posquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética, y/o lesiones de la piel, fibrosis de los ganglios linfáticos asociados con el VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondiloartritis anquilosante; artrosis; gota, otros estados reumáticos; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia por gramnegativos; síndrome del choque tóxico; síndrome del dolor miofacial (SDM); shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; psoriasis; eccema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Grave; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmunitaria; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmunitaria; neutrocitopenia autoinmunitaria; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica incluyendo fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome del intestino irritable; piresis; reestenosis; paludismo cerebral; accidente cerebrovascular y lesión isquémica; traumatismo neurológico; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; alergias, incluyendo rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; paludismo; lepra; leishmaniosis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome del disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de reabsorción ósea, tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple; cáncer, incluyendo pero sin limitarse a carcinoma de mama metastásico, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer de estómago, y cáncer de pulmón de células no pequeñas; reacción de injerto contra huésped; y enfermedades autoinmunitarias, tales como esclerosis múltiple, lupus y fibromialgia; sida y otras enfermedades virales tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y citomegalovirus; y diabetes mellitus. Además, los métodos de las realizaciones pueden usarse para tratar trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias tanto benignas como malignas), incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer de estómago; cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP); metástasis óseas, y similares; trastornos del dolor incluyendo dolor neuromuscular, cefalea, dolor causado por el cáncer, dolor dental, y dolor causado por artritis; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangioma infantil; estados asociados con las rutas de señalización de ciclooxigenasa y lipoxigenasa, incluyendo estados asociados con prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia y dolor); hipoxia de órganos; agregación de plaquetas inducida por trombina; enfermedades protozoicas. Por ejemplo, IPF y enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerodermia (o esclerosis sistémica) (SSc-ILD) comparten rutas patológicas solapantes, más notablemente la activación y proliferación de fibroblastos, expresión de citocinas fibrogénicas y factores de crecimiento y fibrosis intersticial progresiva (Tzouveleki *et al.* 2005; Castro y Jimenez 2010; Collard *et al.* 2010; Hummers 2010; van den Blink *et al.* 2010; Richards *et al.* 2012; Vij y Noth 2012). IPF y SSc-ILD también tienen biomarcadores en común, incluyendo CCL 18, SP-A, SP D, KL 6, ICAM-1, VCAM 1, CCL 2, YKL-40 y vWF

En cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el paciente puede padecer una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en rechazo crónico/trasplante de pulmón, bronquiolitis obliterante, esclerodermia, glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria (FSGS), glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN), neumotosis intestinal, síndrome de Susac, alteración microvascular durante cateterización crónica, enfermedad hamartomatosa, disfunción de la barrera hematomedular tras lesión de la médula espinal, perforación de la córnea, enfermedad paraneoplásica, rabdomiólisis, capilaritis pulmonar, hiperhomocisteinemia crónica,

síndrome frontal-subcortical, granulomatosis de Wegener, disfunción microvascular intestinal aguda, enfermedad aterosclerótica, queratitis, epiescleritis/escleritis, fibrosis quística, poliquistosis renal, anemia drepanocítica, demencia, úlcera diabética, microangiopatía o enfermedad de los vasos sanguíneos pequeños, hipotiroidismo, púrpura trombocitopénica trombótica, lesión por isquemia-reperusión y síndrome urémico hemolítico.

- 5 En cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el paciente puede padecer una enfermedad o trastorno seleccionados de uno o más de trastornos "autoinmunitarios" del sistema nervioso central (SNC); una demencia que no es enfermedad de Alzheimer; un paciente que necesita una terapia con pirfenidona; una persona que podría beneficiarse de la administración de pirfenidona opcionalmente con la condición de que el
- 10 paciente no padezca fibrosis pulmonar idiopática; crisis de ausencia; síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) encefalitis; síndrome de dificultad respiratoria aguda; síndrome coronario agudo; disfunción microvascular intestinal aguda; leucemia mielógena aguda; dolor agudo o crónico; enfermedad renal aguda o crónica; sinovitis aguda; lesión tisular aguda; infección por adenovirus; síndrome de dificultad respiratoria aguda; hipertrofia benigna avanzada de la próstata (HPB, aumento de tamaño fibroso no canceroso de la próstata); sida; deposición de colágeno en la
- 15 membrana basal de las vías respiratorias; hiperreactividad de las vías respiratorias; inflamación de las vías respiratorias; remodelación de las vías respiratorias; crisis akinética; inflamación crónica de las vías respiratorias inducida por alérgenos; trastornos alérgicos y traumáticos; conjuntivitis alérgica; rinitis alérgica; alergias; vasculopatía por aloinjerto; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica; un episodio isquémico agudo; una enfermedad aterosclerótica; una enfermedad autoinmunitaria; una enfermedad inflamatoria; analgesia;
- 20 trastornos angiogénicos; interrupción de la proliferación de y luego destrucción de células anómalas de tejido neoplásico sin lesión grave o mortal en células y tejidos normales sanos; arteriosclerosis; estados reumáticos; artritis provocada por una infección microbiana; artritis provocado por un parásito; artritis inducida por productos médicos o fármacos (incluyendo moléculas sintéticas pequeñas así como péptidos o proteínas naturales o sintetizados purificados); dolor causado por artritis; ascitis; asma; aterosclerosis; aterosclerosis de la vasculatura cerebral; aterosclerosis de la vasculatura cardíaca; aterosclerosis de la vasculatura periférica; aterosclerosis de la
- 25 vasculatura renal; enfermedad aterosclerótica; crisis atónica; fibrilación auricular; enfermedades autoinmunitarias; gastritis autoinmunitaria; anemia hemolítica autoinmunitaria; enfermedades pulmonares autoinmunitarias; neutrocitopenia autoinmunitaria; infección bacteriana; meningitis bacteriana; hiperplasias benignas y malignas; tumores benignos y malignos linfomas; hiperplasias benignas o malignas; hipertrofia benigna de la próstata; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; disfunción de la barrera hematomedular tras lesión de la médula espinal;
- 30 metástasis óseas; enfermedades de reabsorción ósea; conmoción o contusión cerebral; edema cerebral; cáncer de mama; asma bronquial; bronquiolitis obliterante; bursitis; caquexia; cáncer; dolor causado por el cáncer; fibrosis cardíaca; hipertrofia cardíaca; daño cardiovascular; hiperplasia de la íntima carotídea después de angioplastia con globo; infarto cerebral; paludismo cerebral; enfermedad de Chagas; hepatitis activa crónica; bronquitis crónica; glomerulonefritis crónica; insuficiencia cardíaca crónica; hiperhomocisteinemia crónica; rechazo crónico de trasplante de pulmón; leucemia mielógena crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; tiroiditis crónica; respuesta
- 35 alérgica clásica; accidente cerebrovascular e infarto del SNC; carcinoma colorrectal; estados asociados con la actividad de las citocinas; estados asociados con la actividad de p38; estados asociados con prostaglandina endoperoxidase sintasa-2; estados asociados con las rutas de señalización de ciclooxigenasa o lipoxigenasa; insuficiencia cardíaca congestiva; perforación de la córnea; infarto coronario o de miocardio; reestenosis coronaria; enfermedad de Crohn; fibrosis quística; citomegalovirus; demencia; dolor dental; ampollas dérmicas; quemaduras
- 40 dérmicas; daño dérmico; fibrosis dérmica; cicatrices dérmicas; diabetes mellitus; diabetes mellitus (tipo II); nefropatía diabética; retinopatía diabética; úlcera diabética; eccema; edema; síndrome del choque por endotoxemia; choque endotóxico; granuloma eosinófilo; estado epiléptico; epiescleritis/escleritis; proliferación celular excesiva; excluyendo infarto agudo de miocardio; excluyendo trasplante de pulmón; excluyendo cicatrización; extravasación de vasos
- 45 sanguíneos o ruptura de vasos sanguíneos con hemorragia en oclusiones tisulares adyacentes (coágulos o estenosis) de vasos sanguíneos; fiebre; fibromialgia; fibrosis; fibrosis que acompaña a lesión tisular de cáncer; fibrosis que acompaña a lesión tisular de cirrosis; fibrosis que acompaña a lesión tisular de infarto; fibrosis que acompaña a lesión tisular de infección; fibrosis asociada con tejidos lesionados incluyendo los de articulaciones; fibrosis asociada con tejidos lesionados incluyendo los de riñones; fibrosis asociada con tejidos lesionados
- 50 incluyendo los de hígados; fibrosis asociada con tejidos lesionados incluyendo los de pulmones; fibrosis asociada con tejidos lesionados incluyendo los de próstatas; fibrosis asociada con tejidos lesionados incluyendo los de la piel; fibrosis secundaria a asma; fibrosis secundaria a reacción de injerto contra huésped; fibrosis secundaria a cáncer de pulmón; fibrosis secundaria a enfermedades virales; estados fibróticos y otros trastornos mediados por citocinas; trastorno fibrótico; trastorno fibrótico del corazón; trastorno fibrótico del riñón; trastorno fibrótico del hígado; trastorno
- 55 fibrótico del pulmón; enfermedad vascular fibrótica; formación de nuevas lesiones fibróticas tras lesiones tisulares; síndrome frontal-subcortical; infecciones fúngicas; cáncer de estómago; lesiones traumáticas o por contusión generales o dérmicas; nefritis glomerular; hiperplasia de células calciformes; gota; rechazo de injerto; enfermedad de injerto-huésped; enfermedad de injerto-huésped tras trasplante de médula ósea; reacción de injerto contra huésped; septicemia por gramnegativos; crisis tonicoclónicas generalizadas; enfermedad de Grave; síndrome urémico hemolítico; enfermedad hamartomatosa; cefalea; insuficiencia cardíaca; choque hemorrágico; síndrome de
- 60 Hermansky-Pudlak; fibrosis pulmonar asociada con síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS); síndrome del disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; herpes simple I o II; infección por herpes simple; infecciones virales por herpes; herpes zóster; infección viral por VIH; enfermedad de Huntington; hiperplasia de glándulas mucosas; cicatrices hipertróficas (tras lesión por quemadura); cicatrización patológica hipertrófica (queloides); hipotiroidismo;
- 65 neumonía intersticial idiopática; neumonía intersticial idiopática habitual; fibrosis pulmonar idiopática; fenómenos

5 inmunitarios; hemangioma infantil; espasmo infantil; enfermedad inflamatoria del intestino; estados inflamatorios; fibrosis pulmonar inflamatoria; virus de la gripe; infección por virus de la gripe; inhiben adherencias quirúrgicas posoperatorias; inhiben el aumento inducido por TGF- β 1 en la producción de colágeno en cultivos de fibroblastos pulmonares y dérmicos; inhibición del efecto a la síntesis y liberación de TNF- α ; picadura de insecto; resistencia a la insulina; resistencia a la insulina en diabetes tipo 2; enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica;

10 síndrome del intestino irritable; lesión por isquemia-reperfusión; lesión isquémica; sarcoma de Kaposi; queratitis; liomomas; leishmaniosis; lepra; leucemias; cirrosis hepática; daño hepático; trastornos inflamatorios hepáticos; edema localizado; sarcoidosis pulmonar; rechazo crónico/trasplante de pulmón; lupus; enfermedad de Lyme; fibrosis de los ganglios linfáticos asociados con el VIH; linfomas; paludismo; melanoma maligno; glomerulonefritis membranoproliferativa; carcinoma de mama metastásico; melanoma metastásico; microangiopatía o enfermedad de los vasos sanguíneos pequeños; microangiopatía o enfermedad de los vasos sanguíneos pequeños que no está relacionada con diabetes; trastorno microvascular; alteración microvascular durante cateterización crónica; integridad microvascular; hipersecreción de mucosidad; mieloma múltiple; trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple; esclerosis múltiple; degeneración muscular; fibrosis musculoesquelética; miastenia grave; fibrosis miocárdica; crisis miocárdica; síndrome del dolor crónico; hipertrofia de miofibroblastos; enfermedad neoplásica; traumatismo neurológico; neurofibromatosis; lesión neurológica; dolor neuromuscular; cáncer de pulmón de células no pequeñas; NULL; neovascularización ocular; hipoxia de órganos; enfermedad de Ormond; artrosis; osteopetrosis; osteoporosis; otros estados reumáticos; otros trastornos fibróticos; otras enfermedades virales; dolor; trastornos del dolor; daño pancreático; fibrosis pancreática; enfermedad paraneoplásica; síndrome de Parkinson; enfermedad de Parkinson; ausencias típicas; neumotosis intestinal; poliquistosis renal; síndrome posdiálisis renal; adherencias posquirúrgicas; preeclampsia; hematomas por presión; impedir la formación de nuevas lesiones fibróticas tras lesiones tisulares; esclerosis múltiple primaria y secundaria; glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria; trastornos proliferativos; enfermedades protozoicas; psoriasis; asbestosis pulmonar; capilaritis pulmonar; fibrosis pulmonar provocada por enfermedad vascular del tejido conjuntivo; fibrosis pulmonar provocada por neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar provocada por exposición a alérgenos inhalatorios; fibrosis pulmonar provocada por sarcoidosis; sarcosis pulmonar piresis; fibrosis pulmonar inducida por radiación y fármacos; exposición a radiación; lesión por radiación; síndrome de Reiter; esclerosis múltiple remitente-recurrente; remodelar o eliminar tejido cicatricial o fibrosis; eliminar lesiones fibróticas preexistentes; glomerulosclerosis renal; lesión por reperfusión del cerebro o el miocardio; reestenosis; rabiomielosis; artritis reumatoide; enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide; espondiloartritis anquilosante; esclerodermia; esclerodermia con fibrosis pulmonar; encefalopatía espongiiforme ovina; trastornos autoinmunitarios selectivos; detener de manera selectiva el aumento de tamaño de cicatrices; septicemia; choque séptico; síndrome respiratorio agudo grave; fibrosis pulmonar grave; shigelosis; anemia drepanocítica; silicosis; trastornos de la piel incluyendo dermatitis atópica urticarial; lesiones de la piel; ralentizar o inhibir el aumento de tamaño progresivo de lesiones fibróticas; angiogénesis de tumores sólidos;

35 esclerosis múltiple medular; accidente cerebrovascular; fibrosis subepitelial; quemadura solar; cirugía; sitios quirúrgicos inmediatamente después de la resección de queloides; síndrome de Susac; lupus eritematoso sistémico; tendinitis; endocarditis; quemaduras térmicas; agregación de plaquetas inducida por trombina; trombocitopenia; trombosis; púrpura trombocitopénica trombótica; fibrosis tisular; lesiones tisulares provocadas por infecciones bacterianas o fúngicas; lesiones tisulares provocadas por traumatismo; choque tóxico; síndrome del choque tóxico; artritis inducida por traumatismos; tratar la inflamación en órganos respiratorios o la piel; colitis ulcerosa; vascular reestenosis; conjuntivitis primaveral; respuestas vesicantes (ampollas); infección viral; infecciones virales o bacterianas del SNC; y granulomatosis de Wegener.

45 Según las realizaciones, el paciente puede padecer una enfermedad aterosclerótica, incluyendo pero sin limitarse a aterosclerosis de la vasculatura renal, vasculatura cardíaca, vasculatura cerebral y/o vasculatura periférica. Como otro ejemplo, según cualquiera de las realizaciones, el paciente puede padecer trombosis, un episodio isquémico agudo, cirugía o una lesión tisular aguda.

50 La dosificación puede ser dos o tres veces al día, con una o más dosis unitarias por ingesta. Según una realización particular, la ingesta diaria total es de al menos 1200 mg de pirfenidona. La cantidad de ingesta diaria total puede variar, dependiendo del perfil del paciente, incluyendo, entre otras cosas, las características demográficas, las condiciones fisiológicas y genéticas del paciente y el pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, a un niño o una persona mayor puede administrársele una cantidad diaria menor que la que se le administra a un adulto común.

55 La actividad antifibrótica de la pirfenidona se demuestra en modelos de fibrosis animal *in vivo*, así como estudios de cultivo celular *in vitro* con fibroblastos de pulmón humano o animal, fibroblastos dérmicos y células similares a fibroblastos. Estos datos indican que la pirfenidona puede ser un agente eficaz para prevenir y tratar adherencias posquirúrgicas, fibrosis miocárdica, fibrosis renal, cirrosis hepática, aterosclerosis y otros trastornos fibróticos. Los cultivos celulares *in vitro* con células de tipo mesenquimatoso humanas (incluyendo fibroblastos pulmonares, fibroblastos cutáneos, células del estroma prostático y células mesangiales renales, etc.) han mostrado inhibición farmacológica por la pirfenidona de la proliferación celular excesiva inducida por factores de crecimiento de citocinas (TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF). En los medios de cultivo celular, las concentraciones graduadas de pirfenidona fueron eficaces a niveles que eran de diez a veinte veces más bajos que los que ejercen cualquier efecto farmacológicamente tóxico sobre las células.

60 En el sitio de la lesión, las células residentes por lo demás normales (por ejemplo, fibroblastos, pericitos, células

mesangiales, astrocitos, microglía y oligodendrocitos) fabrican y descargan altas concentraciones de factores de crecimiento en espacios de tejido adyacentes. Estas fuentes residentes de niveles patológicamente altos de factores de crecimiento son directamente responsables de los niveles persistentemente excesivos de factores de crecimiento. Provocan una formación excesiva y dañina de colágeno o matriz amiloide, así como daño a las células adyacentes, disfunción orgánica asociada y, con frecuencia, malformación orgánica.

El TGF- β 1 es un potente péptido relacionado con el crecimiento cuyos efectos pueden observarse a concentraciones femtomolares. Parece ser ubicuo y es un regulador bifuncional de la proliferación celular *in vitro*. Actúa como mitógeno o inhibidor del crecimiento dependiendo de la concentración tisular y el estado de confluencia celular (L.J. Striker *et al.*, Lab. Invest. 64:446-456, 1991). En las incisiones cutáneas, después de atraer macrófagos y fibroblastos, TGF- β 1 mejora la formación de matriz extracelular aumentando la transcripción de genes para colágeno y fibronectina, disminuyendo la secreción de proteasas, aumentando la secreción de inhibidores de proteasa y aumentando la transcripción de receptores celulares para proteínas de la matriz.

Se han demostrado las actividades antifibróticas de la pirfenidona *in vivo* en animales de laboratorio con lesiones fibróticas, *in vitro* con cultivos de células de fibroblastos de pulmón humano (WI38), y se observó a través de ensayos piloto abiertos en pacientes con fibrosis pulmonar grave, hipertrofia benigna de próstata o queloides. La pirfenidona puede detener de manera selectiva el aumento de tamaño de la cicatriz y remodelar o eliminar el tejido cicatricial o la fibrosis. La disfunción provocada por las lesiones fibróticas puede mejorarse mediante la reducción o eliminación de la lesión fibrótica tras el tratamiento con pirfenidona. Aparentemente, la función de órganos y tejidos puede restablecerse, incluso después de la presencia de fibrosis durante varios años. Cuando se administra inmediatamente a un tejido después de una lesión, tal como un traumatismo, una infección o una alergia, la pirfenidona también puede prevenir la formación de tejido cicatricial excesivo o lesiones fibróticas y, por tanto, ayudar a mantener la función y el aspecto normales del tejido.

La pirfenidona puede provocar la eliminación del tejido fibrótico colágeno excesivo mediante la acción fagocítica de los fibroblastos locales. Esto se ha observado mediante el examen de cortes histológicos de tejido pulmonar bajo el microscopio óptico de perros, ratones, ratas y hámsteres con fibrosis pulmonar tratados con pirfenidona, y también a través de micrografías electrónicas de cortes histológicos de tejido pulmonar tomados de hámsteres con asbestosis inducida experimentalmente que se trataron con pirfenidona. No se produjo infiltración de neutrófilos, células PMN, monocitos, linfocitos que inducen inflamación.

La proliferación mejorada de fibroblastos WI38 tras la exposición *in vitro* a PDGF o bFGF puede bloquearse mediante la adición de pirfenidona al medio de crecimiento celular. La pirfenidona también puede inhibir el aumento inducido por TGF- β 1 en la producción de colágeno en cultivos de fibroblastos pulmonares y dérmicos.

Los hallazgos clínicos en humanos después del tratamiento con pirfenidona han sido coherentes con los efectos antifibróticos observados en los animales de laboratorio. Se han realizado ensayos clínicos piloto abiertos con pirfenidona oral en pacientes que padecen asbestosis pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia con fibrosis pulmonar y síndrome de Hermansky-Pudlak caracterizado por fibrosis pulmonar.

Los criterios clínicos para la respuesta beneficiosa durante los primeros meses con pirfenidona incluyeron reducción en la incidencia de tos, reducción de los requerimientos de oxígeno suplementario, aumento de la tolerancia al ejercicio, reducción de la disnea durante el ejercicio, mejoría de la cardiopatía pulmonar, reanudación de las tareas diarias normales, aumento de peso corporal y supervivencia. Durante los primeros meses, la función pulmonar medida por radiografía de tórax, espirometría o difusión de CO (DLCO) mostró poco o ningún cambio. Sin embargo, después de 4 a 6 meses con pirfenidona, las pruebas de función pulmonar, capacidad vital (CV), en la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO) demostraron inhibición o bloqueo de un mayor deterioro de la función pulmonar. Estas observaciones generales se comparan favorablemente con las descritas por Van Barneveld *et al.* (Amer. Rev. Respr. Dis., vol. 135, 48-51, 1987), durante la recuperación espontánea de los pacientes de neumonitis pulmonar inducida por bleomicina (fibrosis en etapa temprana).

Martinet *et al.* (NE Jour. Med., vol. 317, 202-209, 1987) han descrito una liberación exagerada de PDGF por macrófagos alveolares en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. La demostración *in vitro* de la inhibición por pirfenidona de la mitogénesis y la formación mejorada de colágeno provocada por factores de crecimiento (bFGF, PDGF y TGF- β 1) pueden explicar en parte la acción antifibrótica *in vivo* beneficiosa de la pirfenidona.

En un ensayo piloto abierto de pirfenidona en hombres mayores con hipertrofia benigna de la próstata clínicamente avanzada (HPB, aumento de tamaño fibroso no canceroso de la próstata), los pacientes experimentaron una mejora funcional basada en criterios objetivos. Después de tomar pirfenidona oral, la urgencia urinaria frecuente mejoró y la nicturia rara vez reapareció. En otro ensayo piloto abierto, las aplicaciones tópicas de pomada de pirfenidona en los sitios quirúrgicos inmediatamente después de la resección de queloides han evitado la recurrencia de los queloides, tal como se observó en los seguimientos de dos años en los pacientes. Cada uno de esos pacientes tenía unos antecedentes previos de recrecimientos de queloides tempranos repetidos después de tal cirugía. La pirfenidona puede inducir una remodelación de las lesiones fibróticas de la piel para reducir o eliminar los queloides, reducir o eliminar las cicatrices dérmicas y eliminar o disminuir las contracturas de las cicatrices hipertróficas (tras lesión por

quemadura). En una condición similar, la pirfenidona también actúa para inhibir las adherencias quirúrgicas posoperatorias.

5 Por tanto, las investigaciones clínicas bajo tanto diseños de protocolos controlados como ensayos abiertos han demostrado que la pirfenidona ejerce acciones antifibróticas y citoprotectoras. Los efectos secundarios observados después de la administración oral fueron relativamente leves (somnia, náuseas gástricas o erupción cutánea por fotosensibilidad). No se han notificado reacciones adversas graves.

Basándose en la actividad inhibidora (citoprotectora) de TNF- α de la pirfenidona, la formulación de la presente divulgación puede administrarse según determinadas realizaciones de esta divulgación para tratar a pacientes que padecen los siguientes trastornos:

- 10 1) Síndromes del sistema nervioso central: esclerosis múltiple remitente-recurrente, esclerosis múltiple primaria y secundaria, esclerosis múltiple medular, paludismo cerebral, infecciones virales o bacterianas del SNC, meningitis bacteriana, trastornos "autoinmunitarios" del sistema nervioso central (SNC), accidente cerebrovascular e infarto del SNC, edema cerebral, síndrome de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y conmoción o contusión cerebral;
- 15 2) Síndromes musculoesqueléticos: artritis reumatoide, artritis inducida por traumatismos, artritis provocada por una infección microbiana, o por un parásito, tendinitis, y, artritis inducida por productos médicos o fármacos (incluyendo moléculas sintéticas pequeñas así como péptidos o proteínas naturales o sintetizados purificados);
- 3) Síndromes pulmonares: síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sarcoidosis pulmonar;
- 20 4) Síndromes inmunológicos, inflamatorios o tóxicos sistémicos: síndrome del choque por endotoxemia, choque séptico, enfermedad de injerto-huésped, vasculopatía por aloinjerto, choque hemorrágico, lesión por reperfusión del cerebro o el miocardio, quemaduras térmicas, lesión por radiación, lesiones traumáticas o por contusión generales o dérmicas, granuloma eosinófilo, diabetes mellitus (tipo II) o lupus eritematoso sistémico;
- 5) Síndromes gastrointestinales: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y trastornos inflamatorios hepáticos; y
- 25 6) Insuficiencia cardíaca congestiva. Además, basándose en la actividad antifibrótica de pirfenidona, la formulación de la presente divulgación puede administrarse según otras realizaciones para tratar pacientes que padecen los siguientes trastornos: fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por radiación y fármacos, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, queloide, adherencias posquirúrgicas, hipertrofia benigna de la próstata en seres humanos, arteriosclerosis, fibrosis dérmica y reestenosis coronaria.

30 **Ejemplos**

EJEMPLOS 1 Y 2: FORMULACIÓN

Se produjeron formulaciones de comprimidos con buena capacidad de fabricación que tenían los siguientes componentes:

Tabla 1: formulación granulada

Componente	Función	Ejemplo 1	Ejemplo 2
		Cantidad (% p/p)	Cantidad (% p/p)
COMPONENTES INTRAGRANULARES			
Pirfenidona	Principio activo	84,23%	85,3%
Celulosa microcristalina PH101	Carga	6,21%	6,2%
Sílice	Deslizante	2,05%	2,08%
Polivinilpirrolidona K30	Aglutinante	4,64%	3,83%
COMPONENTES EXTRAGRANULARES			
Croscarmelosa de sodio	Disgregante	1,89%	1,92%
Estearato de Mg	Lubricante	0,50%	0,19%
Sílice	Deslizante	0,47%	0,48%
Total (núcleo del comprimido)		100%	100%

EJEMPLO 3: COMPARACIÓN CON LA FORMULACIÓN SIN DESLIZANTE

Se realizó una comparación entre una formulación de pirfenidona con (la formulación del ejemplo 1) y sin (ejemplo comparativo) deslizante intragranular. La formulación comparativa tenía los siguientes componentes:

Tabla 2: ejemplo comparativo

Componente	Función	Cantidad (% p/p)
COMPONENTES INTRAGRANULARES		
Pirfenidona	Principio activo	87,11%
Celulosa microcristalina PH101	Carga	6,33%
Sílice (Aerosil® 200)	Deslizante	0%
Polivinilpirrolidona K30	Aglutinante	3,92%
COMPONENTES EXTRAGRANULARES		
Croscarmelosa de sodio	Disgregante	1,96%
Estearato de Mg	Lubricante	0,20%
Sílice (Aerosil® 200)	Deslizante	0,49%
Total (núcleo del comprimido)		100%

- 5 Tanto la formulación del ejemplo 1 como la formulación del ejemplo comparativo (tabla 2) se procesaron usando granulación en lecho fluidizado. Tal como se ilustra en la figura 2A, el ejemplo comparativo dio como resultado que el polvo residual quedara pegado a las paredes laterales del granulador de lecho fluidizado. Tal adherencia del polvo es indicativa de la naturaleza cohesiva de la formulación intragranular y se encontró que era un impedimento para el procesamiento a escala comercial de la formulación del ejemplo comparativo. En comparación, tal como se muestra en la figura 2B, la formulación del ejemplo 1 no tenía una cantidad significativa de polvo residual pegado a las paredes laterales del granulador de lecho fluidizado, dando como resultado una formulación granulada que podía procesarse a escala comercial.

EJEMPLO 4: ANÁLISIS DE FLUIDEZ

- 15 El coeficiente de función de flujo (FFC) es una medida del flujo de polvo. Los valores inferiores a aproximadamente 4 se consideran deficientes y subóptimos para el procesamiento de polvo. Los valores entre 4 y 10 se consideran valores de flujo aceptables para el procesamiento de polvo. Se analizó el comportamiento de flujo para pirfenidona pura (sin excipientes) y una mezcla de polvo binaria de pirfenidona y celulosa microcristalina mezclada con o bien aproximadamente el 1 % en peso de sílice o bien aproximadamente el 2 % en peso de sílice, tal como se muestra en la tabla 3 a continuación. Los componentes se mezclaron en una mezcladora Turbula y se midieron las diferentes propiedades de flujo de las mezclas.

Tabla 3: formulaciones de prueba comparativas con y sin sílice

	API puro	Mezcla binaria con ~1% en peso de sílice	Mezcla binaria con ~2% en peso de sílice
Pirfenidona	100%	92,31%	91,40%
Celulosa microcristalina PH101		6,70%	6,64%
Sílice		0,99%	1,96%
Total	100%	100%	100%

- 25 Las pruebas confirmaron que la pirfenidona pura tiene un comportamiento de flujo malo, con un valor de FFC de 2,3. La adición del 1 % de sílice mejoró ligeramente el comportamiento de flujo, lo que dio como resultado una mezcla con propiedades de flujo que estaban en el límite de lo adecuado para el procesamiento comercial. La mezcla del 1 % de sílice tenía un FFC de 3,9. La adición del 2 % de sílice dio como resultado una mejora significativa en el comportamiento del flujo, lo que dio como resultado un FCC de 5, que es indicativo de un buen flujo.

Tabla 4: coeficiente de función de flujo

	API puro (sólo pirfenidona)	Mezcla binaria con ~1% en peso de sílice	Mezcla binaria con ~2% en peso de sílice
Coeficiente de función de flujo (prom.)	2,3 (mal flujo)	3,0 (flujo en el límite)	5,0 (buen flujo)

EJEMPLO 5: PREPARACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Los comprimidos se formaron a partir de la formulación del ejemplo 1 aplicando una fuerza de compresión de aproximadamente 100 a 170 MPA y utilizando una fuerza de precompresión que era del 20-30 % de la fuerza de compresión principal. Tales fuerzas de compresión produjeron núcleos de comprimidos con valores de fracción sólida entre el 87 % y el 93 % y valores de resistencia a la tracción mayores de 1,6 MPa. Los comprimidos mostraron buenas características de abrasión (abrasión menos del 0,5 %).

Las figuras 7 y 8 ilustran los perfiles de capacidad de preparación de comprimidos y compactabilidad para comprimidos que tienen cantidades de dosificación de pirfenidona de 801 mg (símbolo de triángulo), 267 mg (símbolo de diamante) y 534 mg (símbolo de cuadrado).

EJEMPLO 6: CONTROL DE LA DISGREGACIÓN

Se ha descubierto sorprendentemente que la disgregación de comprimidos de pirfenidona según las realizaciones de la divulgación puede controlarse mediante el porcentaje de fracción sólida (grosor normalizado del comprimido), independientemente de la concentración de dosificación del comprimido. Si bien se encontró que el tamaño de partícula de la pirfenidona afecta la dureza del núcleo del comprimido, es la fracción sólida y no la resistencia a la tracción la que influye en las características de liberación del fármaco de los núcleos del comprimido. Esta relación se confirmó en una amplia gama de tamaños de partícula de pirfenidona, desde d_{90} de 50-150 μm . La identificación de esta relación permitió que el grosor del núcleo del comprimido, que controla la fracción sólida, se usara como parámetro objetivo en la etapa de compresión del comprimido en lugar de la dureza del núcleo del comprimido.

La fracción sólida es un parámetro de procedimiento normalizado que se calcula usando las dimensiones del núcleo del comprimido (tamaño de la herramienta de compresión y grosor del comprimido), el peso del comprimido y la densidad real de la mezcla final. Durante una operación de compresión de comprimidos convencional, todos los demás factores que definen la fracción sólida permanecen sin cambios, con la excepción del grosor del comprimido. Por tanto, el control del grosor del comprimido puede usarse para seleccionar como objetivo una fracción sólida predefinida durante la compresión del comprimido. Los estudios bibliográficos han demostrado que la fracción sólida del comprimido puede tener una gran influencia en la resistencia mecánica (o dureza) del núcleo del comprimido resultante, así como en sus características de disgregación (Hancock *et al.*, "The relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulaciones, and immediate-release tablets," Pharm. Technol. 2003;27(4):64-80). Sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que para las formulaciones de pirfenidona según la divulgación, la relación entre la fracción sólida (grosor normalizado del comprimido) y las características de disgregación del comprimido son independientes de la resistencia mecánica del comprimido.

Para el cálculo de la fracción sólida (Pitt *et al.*, "Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses," Powder Tech. 2015;270 (parte B):490-493), la densidad real de la mezcla final se estimó mediante el uso de la densidad real de la pirfenidona pura. La carga de fármaco en la composición del comprimido recubierto con película de pirfenidona es muy alta y se esperaba que la densidad real de las mezclas finales fuera cercana a la de la pirfenidona pura.

$$FS = \frac{\text{Peso}}{\rho_{\text{real}} \cdot v}$$

La figura 5 ilustra la correlación del tiempo de disgregación con el porcentaje de fracción sólida, y la figura 6 ilustra la correlación del tiempo de disgregación con el grosor del núcleo del comprimido. La identificación de esta relación entre el grosor del núcleo del comprimido y las características de liberación del fármaco proporciona ventajosamente el control de las propiedades de liberación del fármaco mediante un parámetro fácilmente medible y controlable: grosor del comprimido.

EJEMPLO 7: BIOEQUIVALENCIA

Se realizó un estudio de bioequivalencia, que demostró la bioequivalencia entre un comprimido recubierto con película que tiene una formulación según la divulgación y la formulación en cápsula disponible comercialmente (vendida como la cápsula ESBRIET®), que es una formulación de pirfenidona que no tiene deslizante intragranular.

Tabla 5: formulaciones usadas en el estudio de bioequivalencia

	Cápsula ESBRIET®	Comprimido
Descripción	Cápsula dura blanca de 267 mg tamaño n.º 1	Comprimido recubierto con película de color marrón grisáceo de 801 mg
Carga de fármaco	82,15% p/p	84,23% p/p ^a
	Componente	Componente
Principio farmacéutico	activo Pirfenidona	Pirfenidona
Carga	Celulosa microcristalina	Celulosa microcristalina
Deslizante (intragranular)	-	Dióxido de silicio coloidal
Aglutinante	Povidona	Povidona
Disgregante	Croscarmelosa de sodio	Croscarmelosa de sodio
Lubricante	Estearato de magnesio	Estearato de magnesio
Deslizante (extragranular)	-	Dióxido de silicio coloidal
Recubrimiento película	con -	Mezcla de recubrimiento con película morada

5 Los comprimidos recubiertos con película cumplieron los criterios de bioequivalencia del intervalo de confianza del 90 % (del 80,00 % al 125,00 %) en comparación con las cápsulas en ayunas, basándose en $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-24} y $C_{m\acute{a}x}$. Los comprimidos recubiertos con película cumplieron los criterios de bioequivalencia en comparación con las cápsulas en estado posprandial con respecto al $AUC_{0-\infty}$ y AUC_{0-24} , pero para $C_{m\acute{a}x}$ el límite superior del intervalo de confianza del 90 % estaba ligeramente fuera del límite del 125,00 %.

En general, los resultados de bioequivalencia indican que se espera que la exposición a pirfenidona oral no se vea alterada por el cambio en la formulación de cápsulas a comprimidos recubiertos con película.

Tabla 6: resumen de resultados de bioequivalencia en ayunas

Estado de los sujetos	Variable	Unidad	Razón comprimidos/cápsulas	Límite inferior del IC del 90%	Límite superior del IC del 90%
En ayunas	$AUC_{0-\infty}$	h*ng/ml	99,61%	96,64	102,68
En ayunas	AUC_{0-24}	h*ng/ml	99,63%	96,66	102,69
En ayunas	$C_{m\acute{a}x}$	ng/ml	101,26%	94,41	108,60

10 Abreviaturas: $AUC_{0-\infty}$ = área bajo la curva desde cero hasta infinito; AUC_{0-24} = área bajo la curva desde cero hasta 24 horas; IC = intervalo de confianza; $C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima.

Tabla 7: resumen de resultados de bioequivalencia en estado posprandial

Estado de los sujetos	Variable	Unidad	Razón comprimidos/cápsulas	Límite inferior del IC del 90%	Límite superior del IC del 90%
Posprandial	$AUC_{0-\infty}$	h*ng/ml	103,05%	99,54	106,69
Posprandial	AUC_{0-24}	h*ng/ml	103,06%	99,55	106,69
Posprandial	$C_{m\acute{a}x}$	ng/ml	116,16%	108,26	125,60

15 Abreviaturas: $AUC_{0-\infty}$ = área bajo la curva desde cero hasta infinito; AUC_{0-24} = área bajo la curva desde cero hasta 24 horas; IC = intervalo de confianza; $C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima. La bioequivalencia de dos comprimidos de dosis más baja (267 mg y 534 mg) se confirmó mediante una disolución comparativa con el comprimido de 801 mg sometido a prueba en el estudio de bioequivalencia.

Se proporcionan perfiles de disolución comparativos de las tres concentraciones en tres medios diferentes sin tensioactivo, es decir, HCl 0,1 N, tampón acetato pH 4,5, tampón fosfato pH 6,8, así como en el medio de disolución

comercial propuesto (agua). Los perfiles se registraron con el aparato de palas (aparato II) operado a 50 rpm. Se midieron doce muestras en 900 ml del medio de disolución descrito anteriormente a 37 °C.

La figura 9 ilustra el perfil de disolución de la cápsula dura (267 mg) usada en el estudio de bioequivalencia.

5 Las figuras 10-13 ilustran los perfiles de disolución comparativos para las diferentes concentraciones de comprimidos sometidos a prueba en cuatro medios diferentes: HCl 0,1 N; tampón acetato pH 4,5; tampón fosfato pH 6,8; y agua, respectivamente.

10 Para todas las concentraciones sometidas a prueba (801 mg, 534 mg y 267 mg) en todos los medios sometidos a prueba, se encontró que los comprimidos recubiertos con película tenían una disolución promedio de al menos el 85 % a los 15 minutos. A partir de esto, se concluyó que los comprimidos de dosis más baja también eran bioequivalentes a las cápsulas.

EJEMPLO 8: PRUEBAS DE DISOLUCIÓN

15 El rendimiento *in vitro* de los comprimidos recubiertos con película según la divulgación, que tienen una formulación tal como se da a conocer en el ejemplo 6, se evaluó según la matriz de condiciones mostrada a continuación usando el aparato II de la Farm. Eur./USP, palas giratorias o el aparato I de la Farm. Eur./USP, cestas giratorias y 1000 ml del medio indicado a 37 °C.

Tabla 8: condiciones de disolución

Agitación	Agua destilada	HCl 0,1 N	Acetato pH 4,5	Fosfato pH 6,8
Palas giratorias, 50 rpm	X	X	X	X
Palas giratorias, 75 rpm	X	—	—	—
Cestas giratorias, 75 rpm	X	—	—	—

Abreviatura: dest. = destilada

20 Se tomaron muestras de alícuotas a intervalos de 5 minutos para asegurar la generación de datos que reflejan la parte ascendente y la fase de meseta del perfil. Se generaron gráficos de [% de disolución media] frente al tiempo para cada una de las cantidades de dosificación y el medio sometido a prueba. Los valores mín./máx. se reflejan con las barras de error. Las figuras 14-16 ilustran el % de disolución media a lo largo del tiempo en agua destilada para las cantidades de dosificación de 267 mg, 534 mg y 801 mg, respectivamente. Las figuras 17-19 ilustran el % de disolución media a lo largo del tiempo en HCl, acetato y fosfato para las cantidades de dosificación de 267 mg, 534 mg y 801 mg, respectivamente.

25 La disolución en agua destilada con una agitación de 75 rpm usando una cesta giratoria (aparato I de la Farm. Eur./USP) o 50/75 rpm utilizando palas (aparato II de la Farm. Eur./USP) da como resultado un perfil de rápida disolución (> 85 % después de 15 minutos) y muestra un perfil ascendente entre el inicio de la prueba hasta los 15 minutos alcanzando una meseta de hasta 15-20 minutos para los 801 mg y más rápido para las otras concentraciones. En todas las condiciones de trabajo, puede observarse una desviación estándar de alrededor del 1 % al 3 % después de 15 minutos. La disolución en tampones USP convencionales (HCl 0,1 N; acetato 50 mM pH 4,5 y fosfato 50 mM pH 6,8) presenta perfiles de disolución rápida similares a los observados usando agua con palas giratorias a 50 rpm.

EJEMPLO 9: EFECTO DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL PRINCIPIO ACTIVO SOBRE LAS PROPIEDADES DEL COMPRIMIDO

35 No se encontró que el tamaño de partícula del fármaco en las formulaciones de la divulgación afectara a la disolución de los comprimidos formados a partir de las formulaciones, en las que los comprimidos tenían la misma fracción sólida. Se evaluaron formulaciones con principio activo de dos fuentes diferentes. El siguiente comprimido proporciona la información de distribución de tamaño de partícula de las fuentes sometidas a prueba.

Tabla 9: distribución de tamaño de partícula de dos fuentes de pirfenidona

ID del lote ^a	PSD del DS (µm)		
	(D [v, 0,1])	(D [v, 0,5])	(D [v, 0,9])
D - 801mg (fuente 2)	16	53	133
F - 801mg (fuente 1)	11	27	58

40

Abreviaturas: DS = principio activo; PSD = distribución de tamaño de partícula. ^a La fuente del principio activo y el número de lote se dan entre paréntesis.

5 Durante la prueba de disolución, después de 10 minutos se alcanzó una meseta y ambos lotes reflejaron una disolución rápida en un intervalo sometido a prueba de los parámetros del procedimiento. Todos los comprimidos sometidos a prueba tenían una concentración de 801 mg. Se sometió a prueba una fuerza de compresión principal de 10 KN, 20 KN y 21 KN. Las diferencias en la distribución de tamaño de partícula dieron como resultado diferencias en la dureza de los comprimidos resultantes, tal como se ilustra en la siguiente tabla.

Tabla 10: dureza de los comprimidos en función de la fuerza de compresión para comprimidos que tienen pirfenidona con diferentes distribuciones de tamaño de partícula

ID del lote	Fuerza de compresión principal (presión de compactación equiv.)	Dureza del comprimido (resistencia a la tracción equiv.)	Grosor del comprimido (fracción sólida equiv.)
F - 801 mg	10 KN (56 MPa)	176 N (1,3 MPa)	7,7 mm (81,4%)
D - 801 mg	10 KN (59 MPa)	114 N (0,9 MPa)	7,5 mm (84,0%)
F - 801 mg	21 KN (119 MPa)	265 N (2,3 MPa)	7,1 mm (89,1%)
D - 801 mg	20 KN (112 MPa)	177 N (1,6 MPa)	7,0 mm (90,2%)

10 Tal como se muestra en la figura 20, a pesar de estas diferencias de dureza, los datos demuestran que la disolución es insensible a los cambios en la distribución de tamaño de partícula del principio activo. Además, los comprimidos producidos por compresión a valores de grosor similares (7,5-7,7 mm frente a 7,0-7,1 mm) dan como resultado comprimidos con una diferencia significativa en la dureza, pero que presentan perfiles de liberación de fármaco en disolución más comparables.

EJEMPLO 10: EFECTO DE LA FUERZA DE COMPRESIÓN SOBRE LA DISOLUCIÓN

15 La fuerza de compresión puede afectar el perfil de disolución en las fases tempranas de disolución, generalmente después de menos de 15 minutos. Se estudió el impacto de la fuerza de compresión en la disolución de tres concentraciones de dosificación (801 mg, 534 mg y 267 mg) en un intervalo de 5 KN a 25 KN. El perfil de disolución puede verse afectado por la fuerza de compresión y generalmente se manifiesta en un cambio en la forma del perfil durante las fases tempranas de disolución (entre aproximadamente 0-15 minutos). Las figuras 21 y 22 ilustran los cambios en el perfil de disolución de fase temprana de comprimidos de 534 mg y comprimidos de 267 mg, respectivamente, que pueden resultar de cambiar la fuerza de compresión.

EJEMPLO 11: PARÁMETROS DEL PROCEDIMIENTO DE GRANULACIÓN EN LECHO FLUIDIZADO

25 Se produjeron y procesaron ocho lotes, cada uno en uno de los ocho ajustes de granulación y secado en lecho fluidizado de interés, para obtener una mezcla final. Cada mezcla final se dividió en dos lotes, cada uno comprimido para dar comprimidos a un ajuste de dureza diferente (120 N y 200 N).

Tabla 11: condiciones de granulación en lecho fluidizado

Procedimiento	Nombre del factor	Etiqueta	Unidad	Bajo	Objetivo	Alto
Granulación	Temperatura del aire de entrada ^a	Temp. del aire de entrada	°C	50	58	66
	Tasa de pulverización ^{a,b,c}	Tasa de pulverización	g/min	375	450	525
	Tiempo de secado	Tiempo de secado	min	1	8	15
Preparación de comprimidos	Dureza del comprimido	Dureza	N	120	170	200

^a Se usaron los mismos ajustes de temperatura del aire de entrada y volúmenes del aire de entrada en las fases tanto de granulación como de secado.

30 ^b La tasa de pulverización y el volumen de flujo del aire de entrada se combinaron juntos en un factor nominal, y se variaron al mismo tiempo. Volúmenes de flujo de aire correspondientes: 1600 (bajo)/1850 (objetivo)/2100 m³/h (alto).

^c Intervalo de tasas de pulverización normalizado equivalente 3,3 - 4,6 g/min/kg.

35 Se midieron como respuestas diferentes atributos de material de gránulos, mezcla final y núcleos de comprimidos, con intervalos aceptables especificados, siempre que fuera aplicable. La temperatura del producto al final del secado y la pérdida por desecación de los gránulos se midieron como respuestas para identificar si había una correlación entre las dos respuestas. El análisis por tamiz (para determinar la cantidad de finos), la densidad aparente y los

5 coeficientes de función de flujo de la mezcla final se midieron como respuestas que son indicativas del comportamiento de flujo de los gránulos. Cuando se produjeron comprimidos con valores de dureza predefinidos, se midieron como respuestas la fuerza de compresión principal y el grosor del comprimido. Los atributos del núcleo del comprimido de UDU (por variación de masa), la disolución a los 15 minutos y el tiempo de disgregación también se estudiaron como respuestas para los núcleos de comprimidos resultantes de 120N y 200N.

Todos los lotes se produjeron usando una única fuente de principio activo y se comprimieron para dar comprimidos de 801 mg de concentración usando la misma herramienta (20,0 x 9,3 mm).

La tabla 12 muestra un resumen del efecto sobre los atributos del material de los gránulos resultantes.

Tabla 12: resultados para los atributos del material de los gránulos

Patrón	Factores			n.º de lote (801 mg Mxxx)	Respuestas			Densidad aparente (g/cm³)	FFC
	Temperatura del aire de entrada (°C)	Tasa de pulverización-volumen del aire de entrada (g/min-m³/h)	Tiempo de secado (min)		Temperatura del producto al final del secado (°C)	LOD al final del secado (%)	Mezcla final (% de finos)		
- + -	50	525-2100	1	K	24,0	2,5	10,0	0,44	12,3
+ - +	66	375-1600	15	L	53,1	0,6	9,4	0,40	11,6
+ + -	66	525-2100	1	M	32,8	1,0	27,7	0,46	9,7
+ + +	66	525-2100	15	N	50,4	0,7	33,4	0,50	12,4
- + +	50	525-2100	15	O	30,9	1,1	19,1	0,45	16,4
- - +	50	375-1600	15	P	32,4	1,1	16,9	0,47	13,1
- - -	50	375-1600	1	Q	23,7	2,9	13,2	0,45	14,1
+ - -	66	375-1600	1	R	35,8	0,9	18,0	0,46	10,1
0 ^a	58	450-1850	8	I	37,0	0,8	22,7	0,45	13,4
0 ^a	58	450-1850	8	J	36,7	0,8	25,2	0,45	10,6

10 Abreviaturas: DOE = diseño del experimento; FFC = coeficiente de función de flujo; LOD = pérdida por desecación.

^a Puntos de pseudo-centro.

La tabla 13 muestra un resumen del efecto sobre los atributos del material de los núcleos de comprimidos.

Tabla 13: resultados para atributos del material de núcleos de comprimidos

Patrón	Factores			n.º de lote (801 mg)	Respuestas						Aspecto
	Temp. del aire de entrada (°C)	Tasa de pulverización-volumen de flujo del aire de entrada (g/min-m ³ /h)	Tiempo de secado (min)		Dur. (N)	Fuerza de compresión principal (KN) (presión de compactación [MPa])	Variación de masa (% de DER)	Grosor (mm) (fracción sólida [%])	Tiempo de disgregación (s)	Disolución a los 15 min PROM (%)	
- -	50	525-2100	1	200 ^a	16,4 (104,8)	0,64	6,66 (97,5)	337	96	Aceptable	
				120 ^b							
+ -	66	375-1600	15	200 ^a	20,3 (129,8)	0,38	6,96 (91,5)	678	94	Aceptable	
				120 ^b							
+ +	66	525-2100	1	120 ^b	8,5 (54,3)	0,74	7,38 (85,0)	69	97	Aceptable	
				200 ^a							
+ +	66	525-2100	15	200 ^a	19,2 (122,7)	0,56	6,94 (92,0)	463	97	Aceptable	
				120 ^b							
					9,7 (62,0)	0,65	7,44 (84,7)	140	98	Aceptable	

Tabla 13 Cont.

Patrón	Factores			n.º de lote (801 mg)	Respuestas						Aspecto
	Temp. del aire de entrada (°C)	Tasa de pulverización-volumen de flujo del aire de entrada (g/min-m³/h)	Tiempo de secado (min)		Dur. (N)	Fuerza de compresión principal (KN) (presión de compactación [MPa])	Variación de masa (% de DER)	Grosor (mm) (fracción sólida [%])	Tiempo de disgregación (s)	Disolución a los 15 min PROM (%)	
- + +	50	525-2100	15	120 ^b	10,3 (65,8)	0,45	7,32 (86,7)	87	97	Aceptable	
				200 ^a							
- - +	50	375-1600	15	120 ^b	9,4 (60,1)	0,66	7,36 (85,7)	88	97	Aceptable	
				200 ^a							
- - -	50	375-1600	1	200 ^a	13,8 (88,2)	0,56	6,88 (93,7)	308	95	Aceptable	
				120 ^b							
					6,6 (42,2)	0,57	7,19 (87,8)	84	96	Aceptable	

Tabla 13 Cont.

Patrón	Factores			n.º de lote (801 mg)	Respuestas					Aspecto
	Temp. del aire de entrada (°C)	Tasa de pulverización- volumen de flujo del aire de entrada (g/min-m ³ /h)	Tiempo de secado (min)		Dur. (N)	Fuerza de compresión principal (KN) (presión de compactación [MPa])	Variación de masa (% de DER)	Grosor (mm) (fracción sólida [%])	Tiempo de disgregación (s)	
+ - -	66	375-1600	1	R	17,9 (114,4)	0,69	6,93 (92,3)	364	98	Aceptable
					120 ^b	9,5 (60,7)	0,80	7,37 (85,0)	108	
0 ^c	58	450-1850	8	I	20,2 (129,1)	0,60	6,92 (92,4)	282	98	Aceptable
0 ^c	58	450-1850	8	J	10,6 (67,8)	0,75	7,32 (85,9)	59	97	Aceptable

Abreviaturas: PROM = promedio; DOE = diseño del experimento; Dur. = dureza del núcleo del comprimido; DER = desviación estándar relativa; temp. = temperatura.

^a Resistencia a la tracción aproximada = 1,7 - 1,8 MPa.

^b Resistencia a la tracción aproximada = 0,9 - 1,0 MPa.

^c Puntos de pseudo-centro.

En toda esta solicitud, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación granulada de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona, que comprende gránulos que comprenden: 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y un deslizante; y uno o más excipientes extragranulares que comprenden un deslizante extragranular.
- 5 2. La formulación según la reivindicación 1, en la que los gránulos comprenden el deslizante en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % en peso basándose en el peso total de la formulación.
3. La formulación según la reivindicación 1, en la que la formulación granulada comprende aproximadamente del 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de deslizante extragranular, basándose en el peso total de la formulación.
- 10 4. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que uno o ambos del deslizante y el deslizante extragranular se selecciona del grupo que consiste en sílice, celulosa silicificada, estearato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, sílice pirogénica, silioaluminato de sodio hidratado, celulosa, fosfato de calcio, laurilsulfato de sodio, almidón pregelatinizado, talco y combinaciones físicas o coprocesadas de los mismos.
- 15 5. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación granulada comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de un disgregante, un aglutinante, una carga y un lubricante.
- 20 6. La formulación según la reivindicación 1, en la que la formulación comprende un disgregante como componente extragranular.
7. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en la que el disgregante está presente en una cantidad del 1 % a aproximadamente el 10 % en peso basándose en el peso total de la formulación; y
- 25 opcionalmente el disgregante se selecciona del grupo que consiste en agar-agar, alginas, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa y sales de los mismos, celulosa, arcillas, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio, crospovidona, gomas, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato sódico de almidón, almidón, y combinaciones de los mismos.
8. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que, cuando está presente, el aglutinante está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % en peso basándose en el peso total de la formulación;
- 30 en la que, cuando está presente, la carga está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 % en peso basándose en el peso total de la formulación;
- en la que, cuando está presente, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 2 % en peso basándose en el peso total de la formulación.
- 35 9. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que, cuando está presente, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carbonato de calcio, difosfato de calcio, carbómeros, acetato-ftalatos de celulosa, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, etilenglicol y copolímero injertado con vinilglicol, isomalt, poloxámero, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos, y combinaciones de los mismos;
- 40 en la que, cuando está presente, la carga se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, silicato de calcio, sulfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de calcio y sales de los mismos, celulosa, derivados de dextrina, dextrina, dextrosa, fructosa, isomalt, caolín, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, manitol, celulosa microcristalina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, azúcar, xilitol, y combinaciones de los mismos; y
- 45 en la que, cuando está presente, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en agar, estearato de calcio, oleato de etilo, laureato de etilo, glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, estearato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, y combinaciones de los mismos.
- 50 10. La formulación según la reivindicación 5, en la que la carga es celulosa microcristalina, el deslizante es sílice, el aglutinante es polivinilpirrolidona, el disgregante es croscarmelosa de sodio y el lubricante es estearato de magnesio; o

en la que la carga es lactosa, el deslizante es silicato de magnesio y aluminio, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa, el disgregante es croscarmelosa de sodio y el lubricante es estearato de magnesio; o

en la que la carga es lactosa, el deslizante es sílice pirogénica, el aglutinante es polivinilpirrolidona y el lubricante es estearato de sodio.

- 5 11. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:
- los gránulos comprenden:
- el deslizante en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso basándose en el peso total de la formulación,
- 10 un aglutinante en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso basándose en el peso total de la formulación, y
- una carga en una cantidad de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso, y
- la formulación comprende como componentes extragranulares uno o más de:
- un disgregante en una cantidad del 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso basándose en el peso total de la formulación,
- 15 un lubricante en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso basándose en el peso total de la formulación, y
- el deslizante extragranular en una cantidad del 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, basándose en el peso total de la formulación; o
- los gránulos comprenden:
- 20 el deslizante en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso basándose en el peso total de la formulación,
- un aglutinante en una cantidad de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso basándose en el peso total de la formulación, y
- una carga en una cantidad de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, y
- 25 la formulación comprende como componentes extragranulares uno o más de:
- un disgregante en una cantidad del 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso basándose en el peso total de la formulación,
- un lubricante en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,8 % en peso basándose en el peso total de la formulación, y
- 30 el deslizante extragranular en una cantidad del 0,2 % en peso a aproximadamente el 0,6 % en peso, basándose en el peso total de la formulación.
12. Una dosis unitaria que comprende la formulación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
13. Un comprimido que comprende la formulación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
14. Un método de elaboración de una formulación granulada de 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona, que comprende:
- 35 mezclar la 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona y excipientes intragranulares en un granulador de lecho fluidizado para formar gránulos, en el que los excipientes intragranulares comprenden un deslizante; y
- añadir uno o más excipientes extragranulares a los gránulos, comprendiendo los excipientes extragranulares un deslizante extragranular.
15. El método según la reivindicación 14, que comprende además secar los gránulos opcionalmente en una secadora de lecho fluidizado.
- 40 16. El método según la reivindicación 14, en el que los gránulos se secan hasta un contenido de humedad de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,9 % tal como se mide mediante pérdida por desecación.
17. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que los excipientes intragranulares comprenden además uno o más de una carga y un aglutinante.
- 45

18. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, los excipientes extragranulares comprende un disgregante en una cantidad del 1 % a aproximadamente el 10 % en peso basándose en el peso total de la formulación, y opcionalmente el disgregante se selecciona del grupo que consiste en agar-agar, alginas, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa y sales de los mismos, celulosa, arcillas, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio, crospovidona, gomas, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato sódico de almidón, almidón, y combinaciones de los mismos; y opcionalmente los excipientes extragranulares comprenden además un lubricante.
19. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que uno o ambos del deslizante y el deslizante extragranular se selecciona del grupo que consiste en sílice, celulosa silicificada, estearato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, sílice pirogénica, silioaluminato de sodio hidratado, celulosa, fosfato de calcio, laurilsulfato de sodio, almidón pregelatinizado, talco, y combinaciones físicas o coprocesadas de los mismos.
20. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, que comprende además mezclar previamente los excipientes extragranulares antes de mezclar con los gránulos, en el que los excipientes extragranulares comprenden el deslizante extragranular y un disgregante.
21. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como medicamento.
22. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, rechazo crónico de trasplante de pulmón, esclerodermia, glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria (GEFS) o glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN), neumonía intersticial idiopática, enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica, un estado de fibrosis del pulmón, enfermedades pulmonares autoinmunitarias, hipertrofia benigna de la próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias posquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética o lesiones de la piel, fibrosis de los ganglios linfáticos asociados con el VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide; espondiloartritis anquilosante; artrosis; gota, otros estados reumáticos; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia por gramnegativos; síndrome del choque tóxico; síndrome del dolor miofacial (SDM); shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; psoriasis; eccema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Grave; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmunitaria; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmunitaria; neutrocitopenia autoinmunitaria; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica incluyendo fibrosis hepática; enfermedad renal aguda o crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome del intestino irritable; piresis; reestenosis; paludismo cerebral; accidente cerebrovascular o lesión isquémica; traumatismo neurológico; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo o crónico; alergias, incluyendo rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; paludismo; lepra; leishmaniosis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome del disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de reabsorción ósea, tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple; cáncer, incluyendo pero sin limitarse a carcinoma de mama metastásico, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer de estómago o cáncer de pulmón de células no pequeñas; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunitarias, tales como esclerosis múltiple, lupus o fibromialgia; sida u otras enfermedades virales tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluyendo tanto hiperplasias benignas como malignas), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer de estómago; cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP); metástasis óseas; trastornos del dolor incluyendo dolor neuromuscular, cefalea, dolor causado por el cáncer, dolor dental o dolor causado por artritis; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos, neovascularización ocular, o hemangioma infantil; estados asociados con las rutas de señalización de ciclooxygenasa o lipoxigenasa, incluyendo estados asociados con prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia o dolor); hipoxia de órganos; agregación de plaquetas inducida por trombina; o enfermedades protozoicas.
23. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método de tratamiento de un estado fibrótico o de inhibición de las acciones de citocinas, en un paciente que padece dicho estado fibrótico o que padece un trastorno mediado por dichas citocinas.
24. La formulación para su uso según la reivindicación 23, en el que el estado fibrótico se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, queloide, fibrosis dérmica, reestenosis

coronaria, adherencias posquirúrgicas, y combinaciones de los mismos; o

las citocinas comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en TNF- α , TGF- β 1, bFGF, PDGF y EGF, y el trastorno se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, artritis, asma, rinitis crónica y edema.

- 5 25. La formulación para su uso según la reivindicación 24, en la que dicha fibrosis pulmonar se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática y síndrome de Hermansky-Pudlak.
26. La formulación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en la que la formulación granulada se proporciona como un comprimido, y el comprimido comprende 267 mg, 534 mg o 801 mg de la 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.
- 10 27. La formulación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en la que la ingesta total de la 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona es de aproximadamente 800 mg por día a aproximadamente 2405 mg por día, y opcionalmente la formulación se administra a un paciente una o más veces al día, opcionalmente tres veces por día.

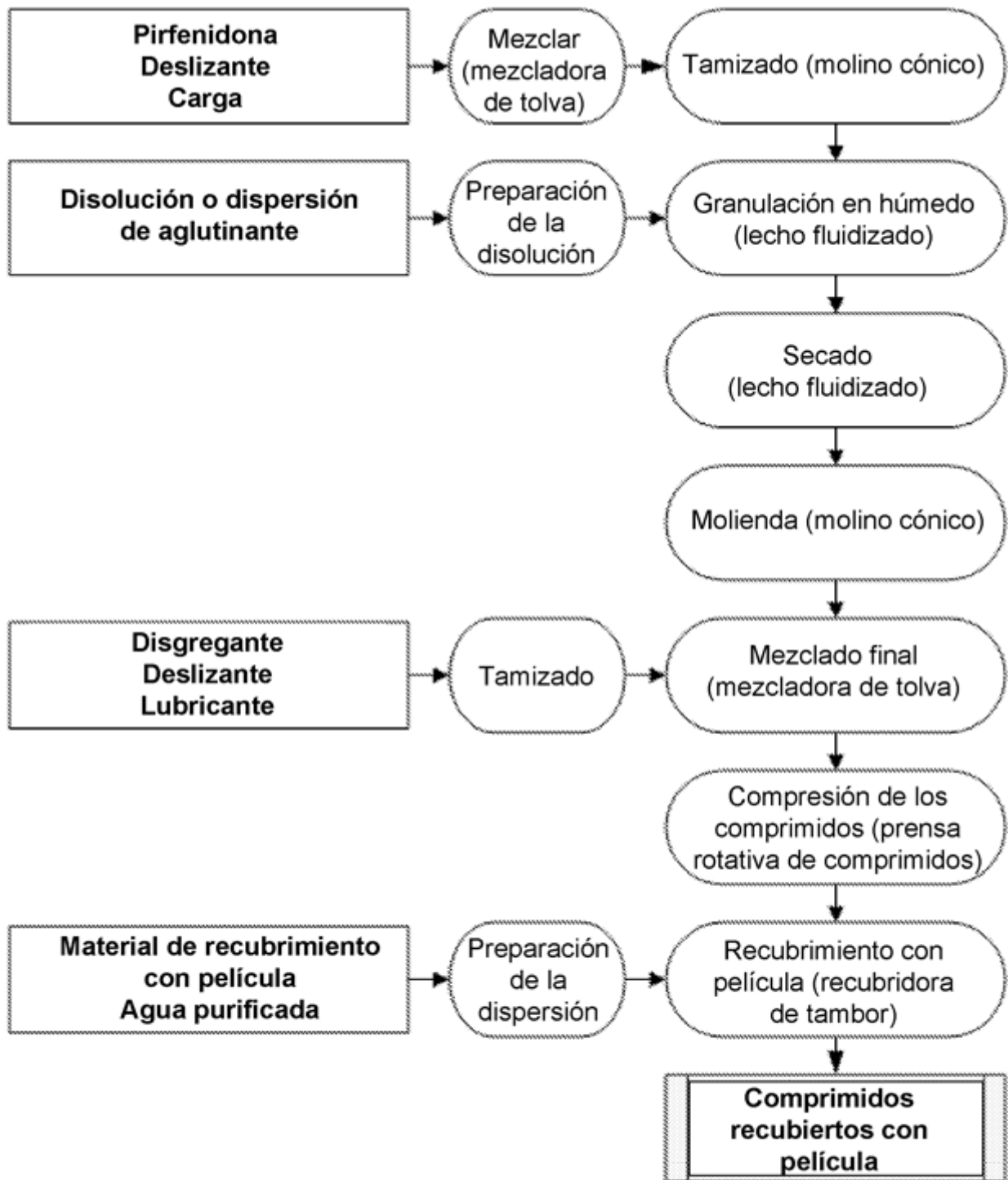
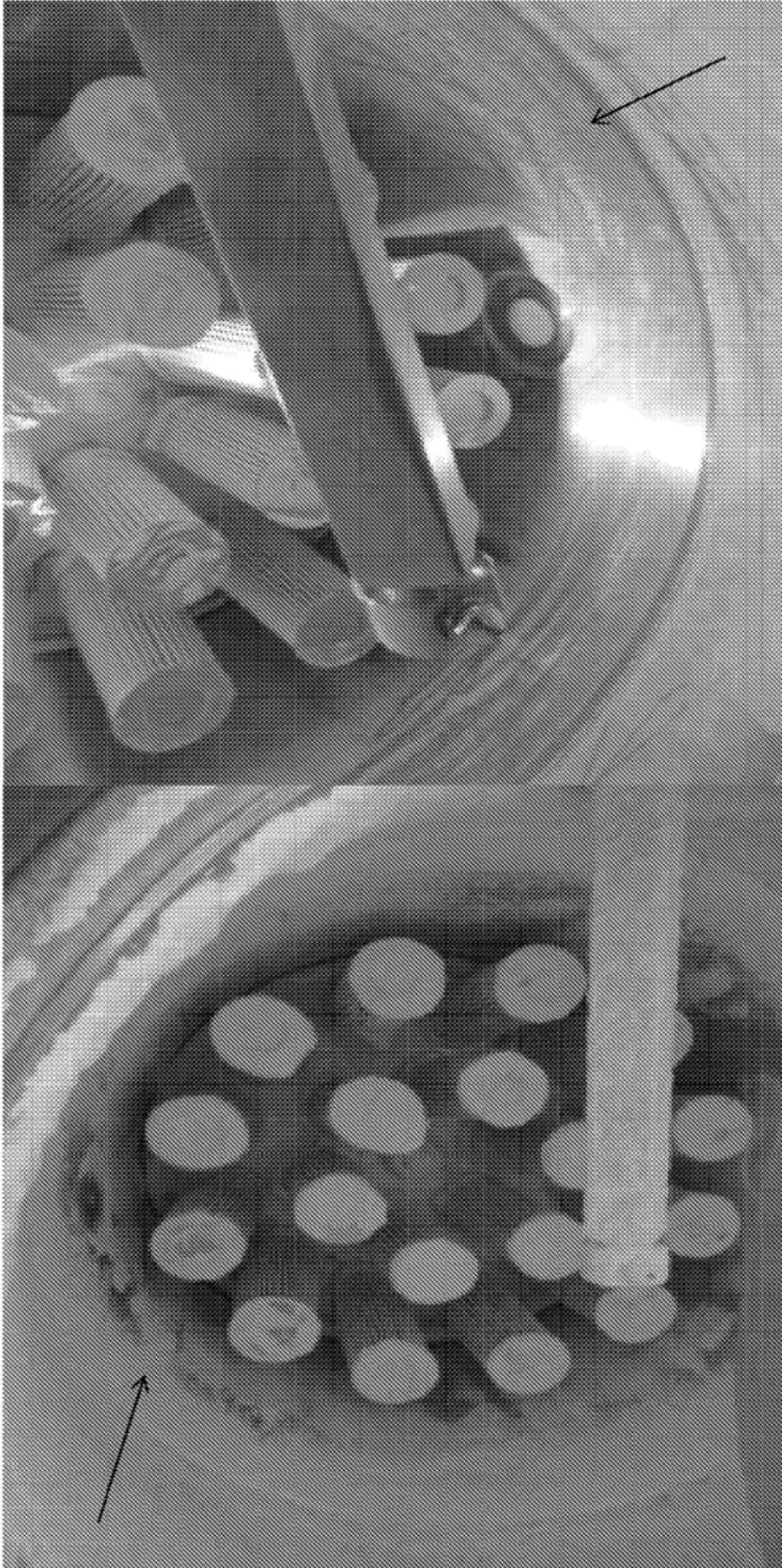


FIGURA 1



**Formulación del ejemplo comparativo
(Sin deslizante intragranular)**

**Formulación del ejemplo 1
(Con deslizante intragranular)**

FIGURA 2A

FIGURA 2B

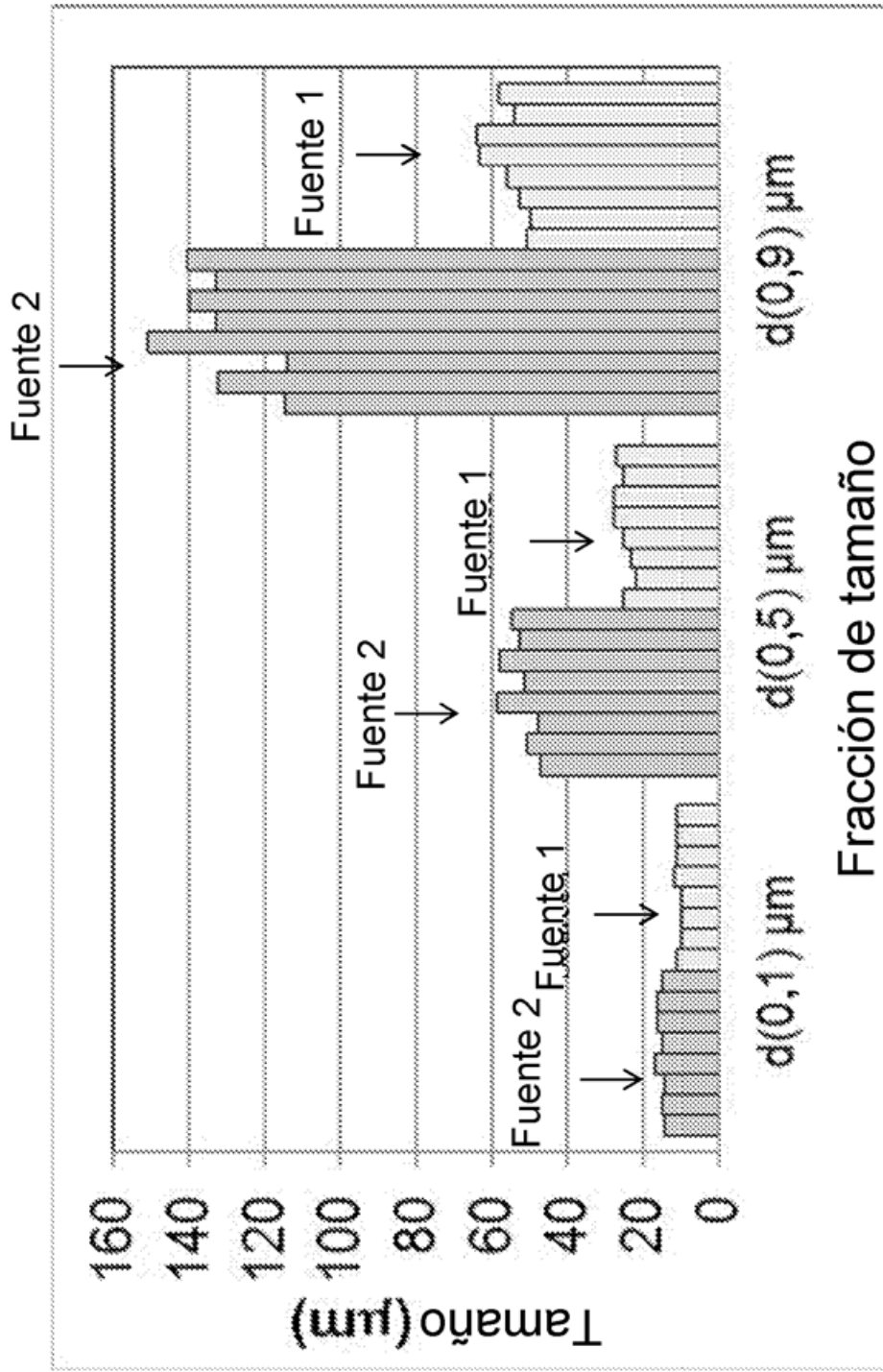


FIGURA 3

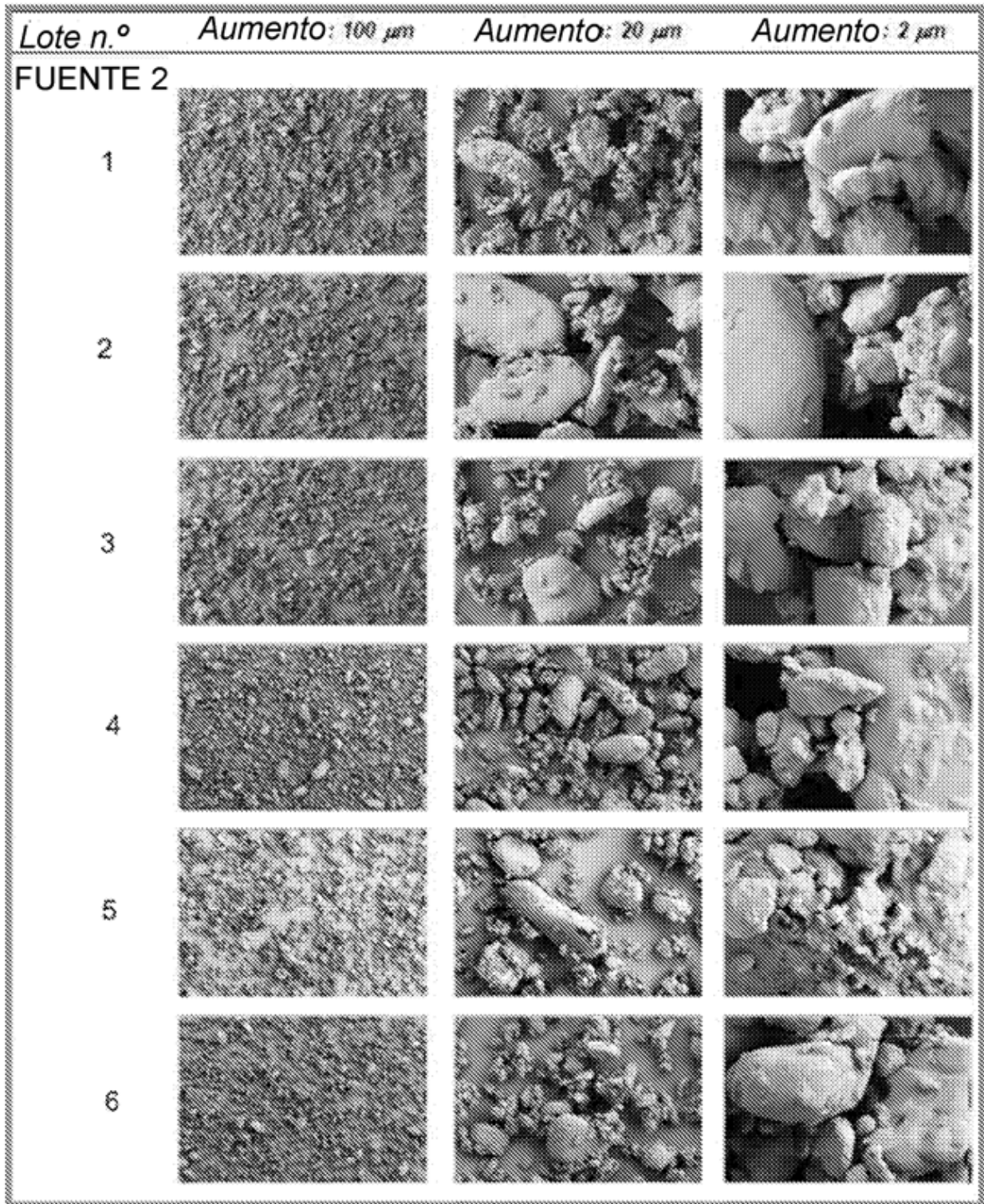


FIGURA 4A

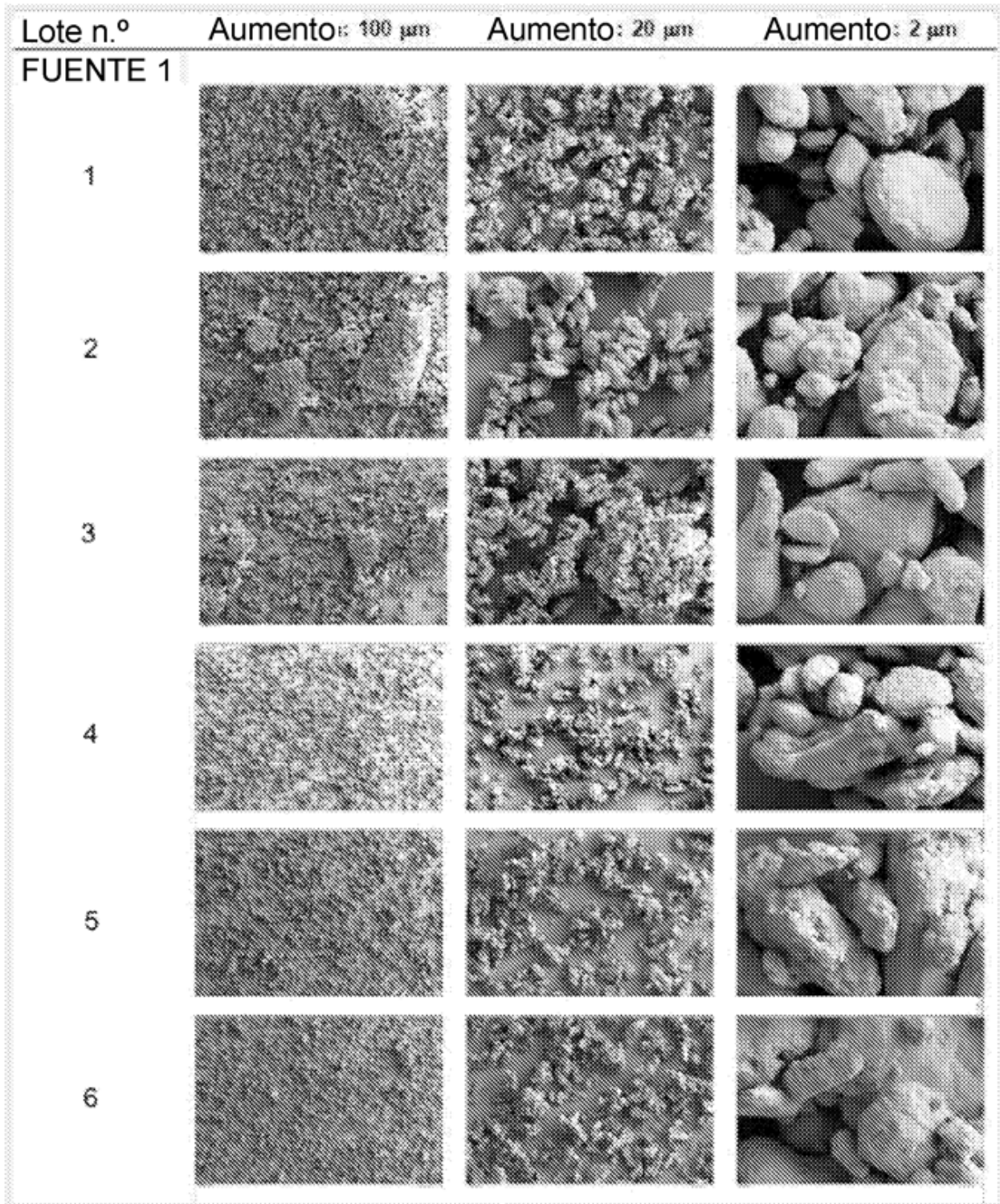


FIGURA 4B

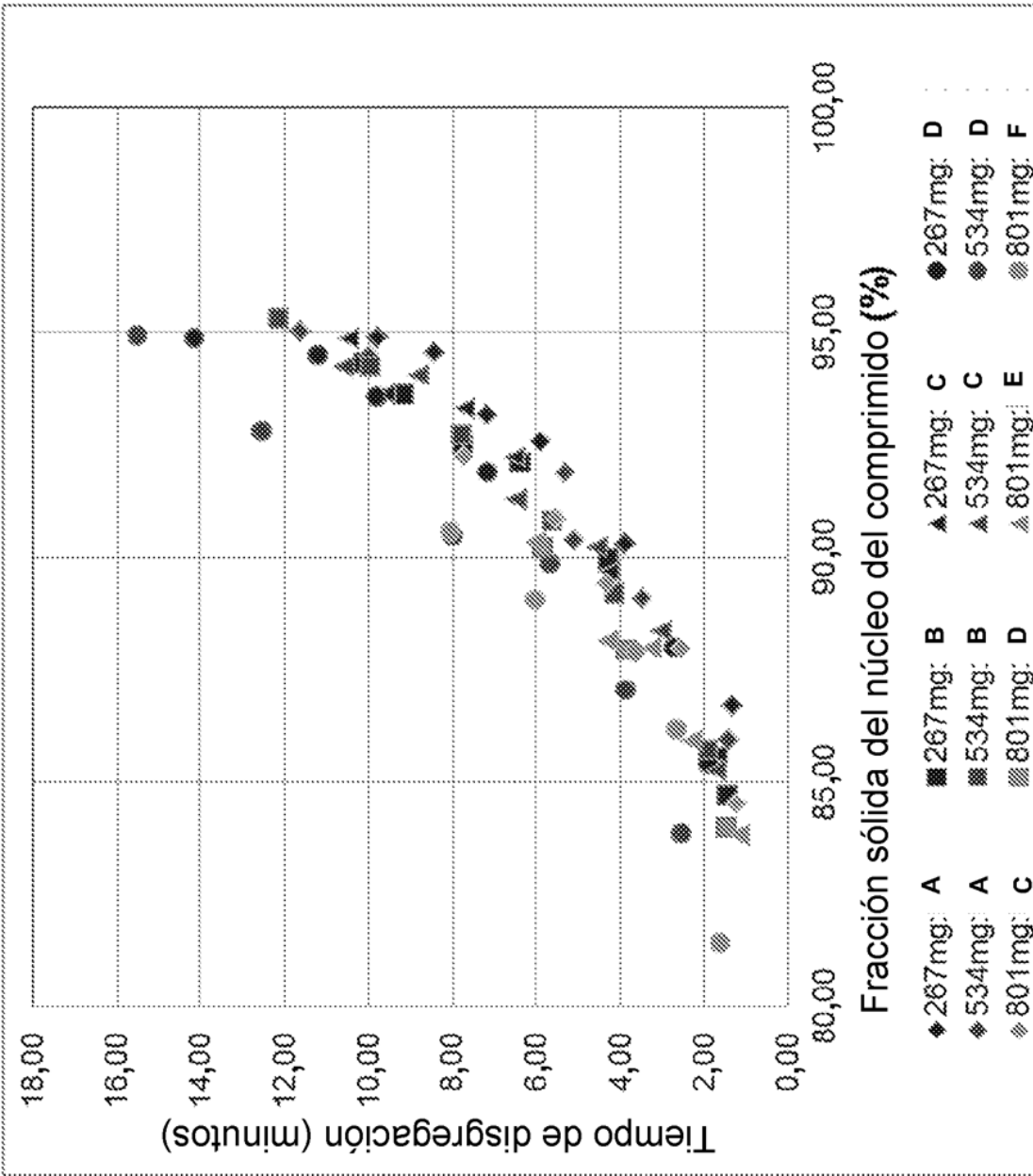


FIGURA 5

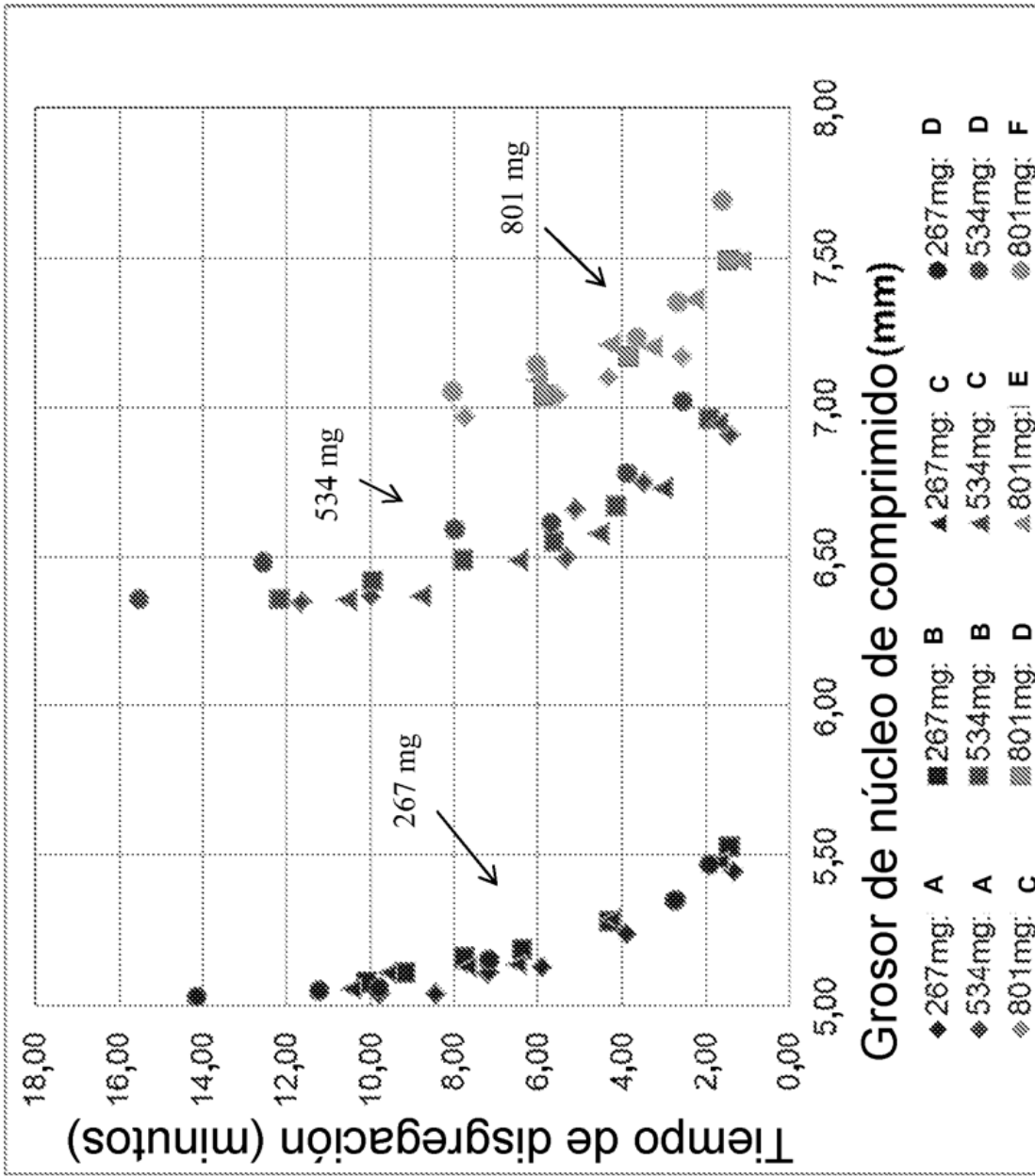


FIGURA 6

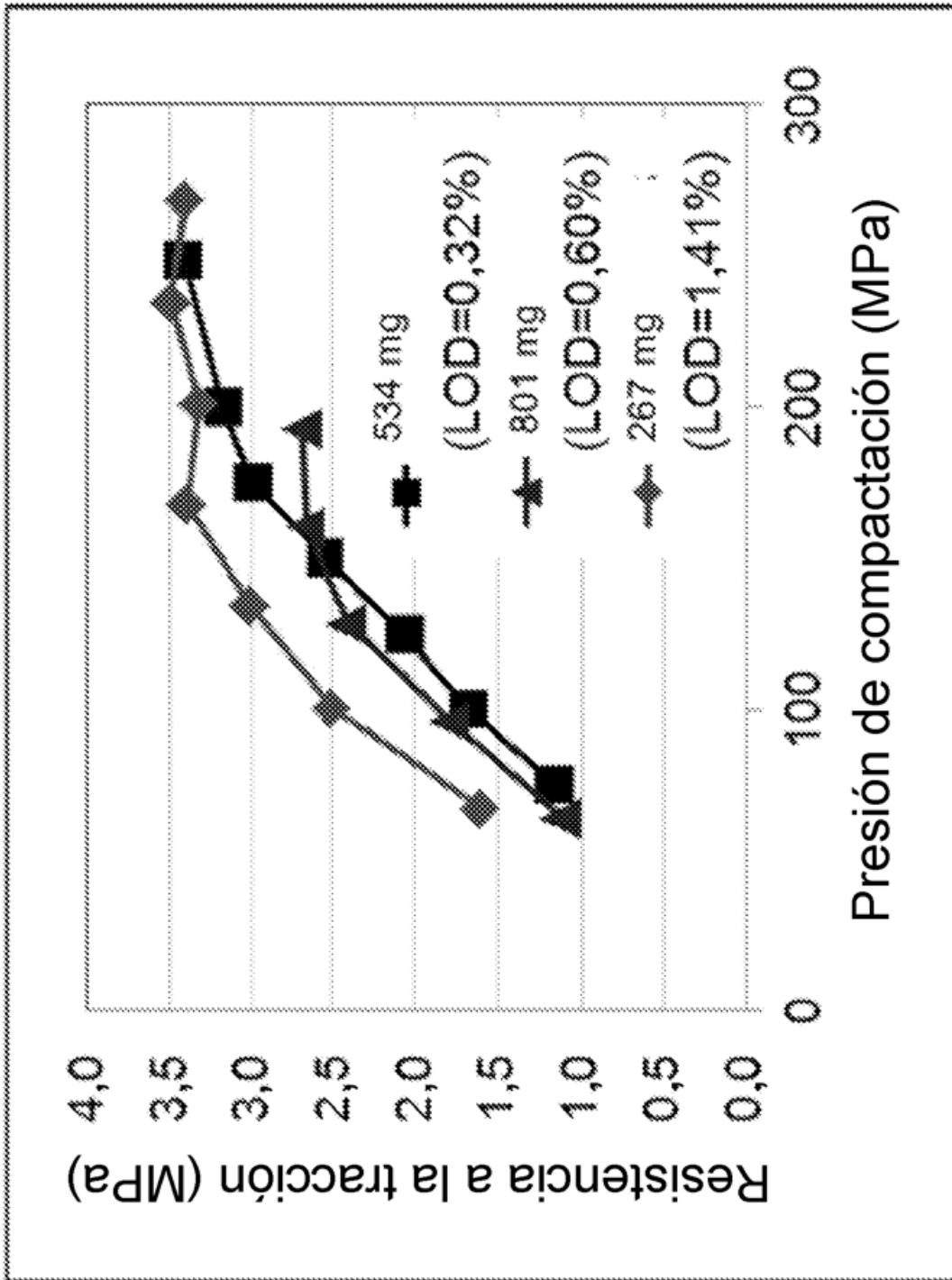


FIGURA 7

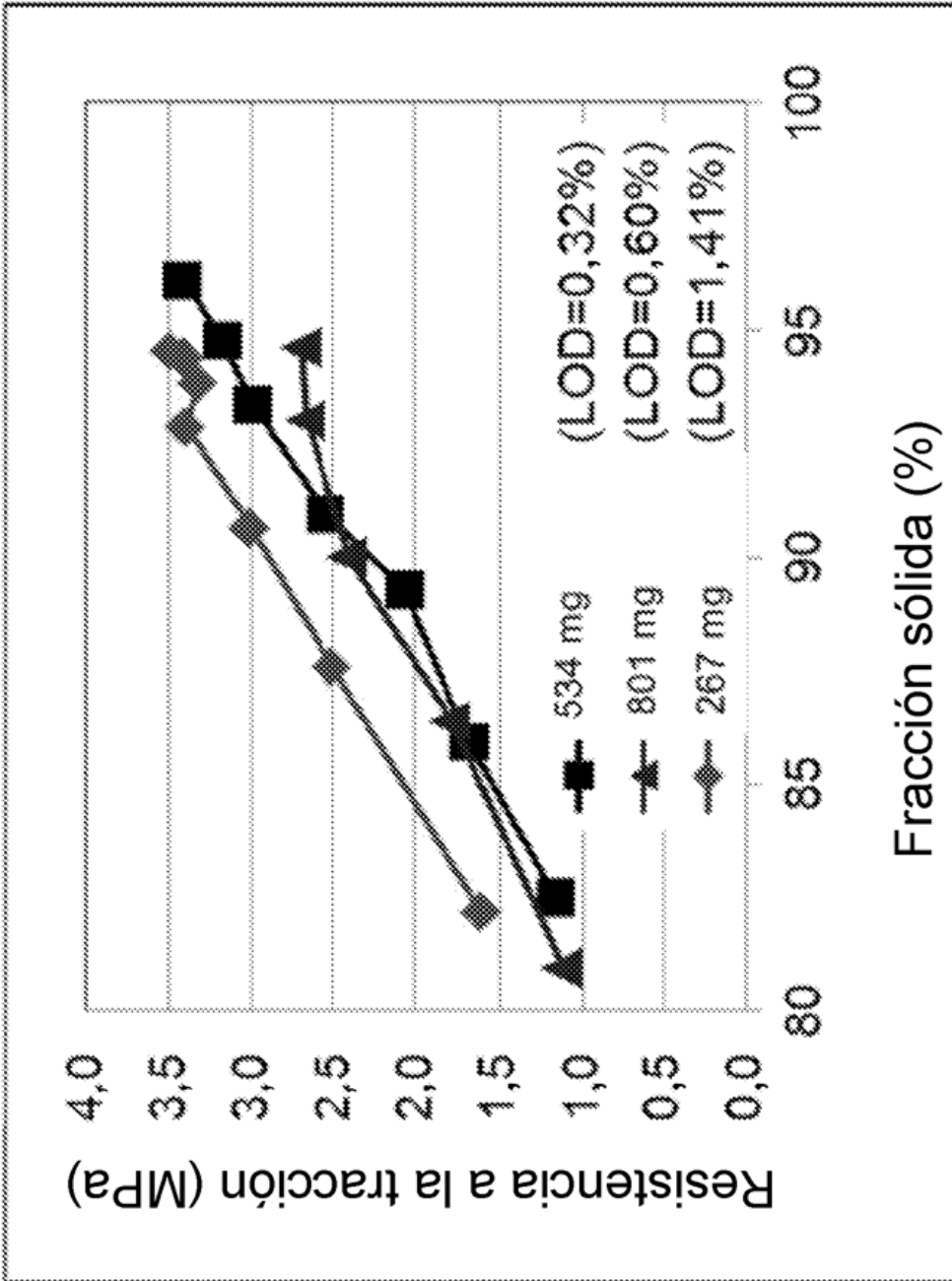


FIGURA 8

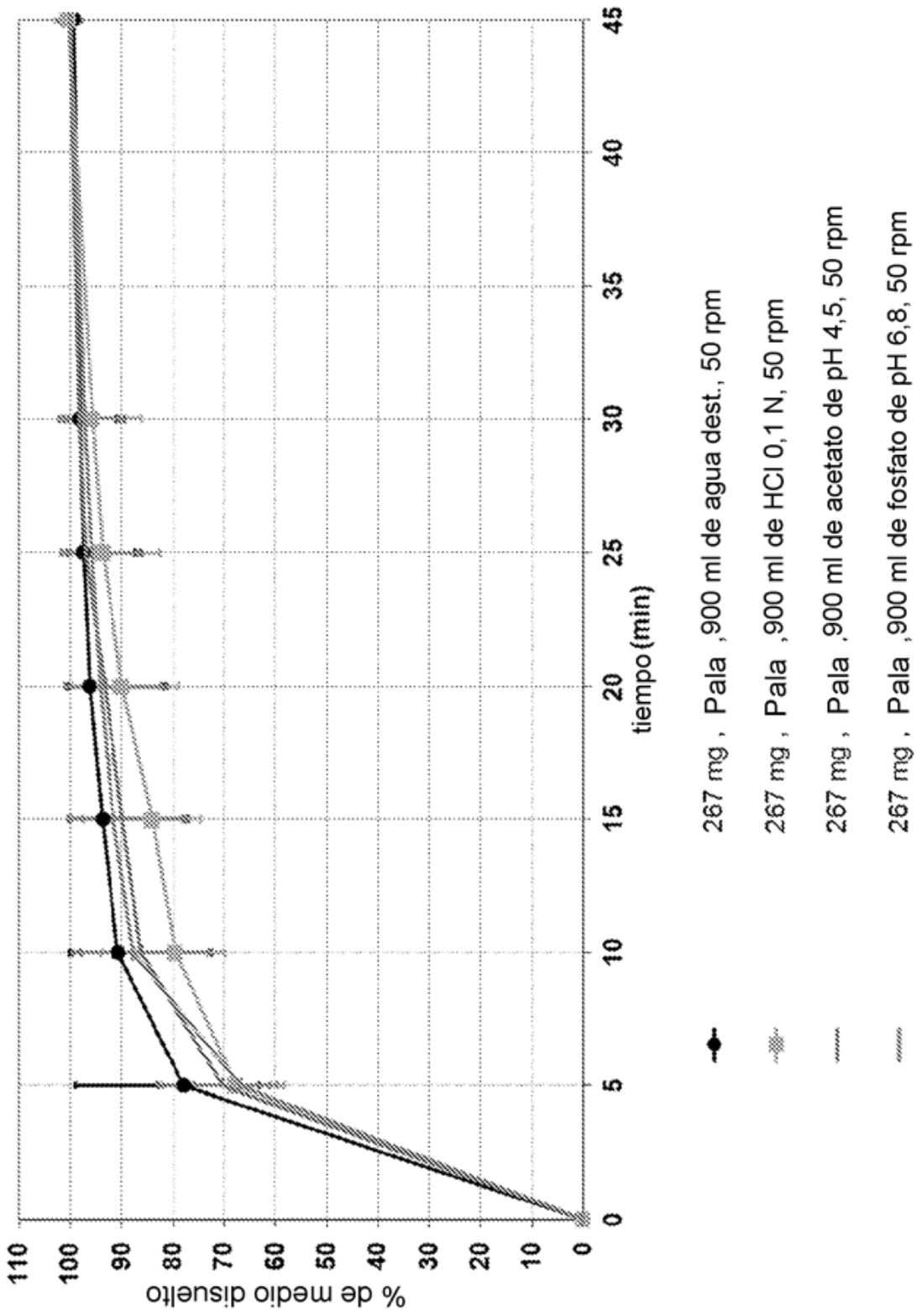


FIGURA 9

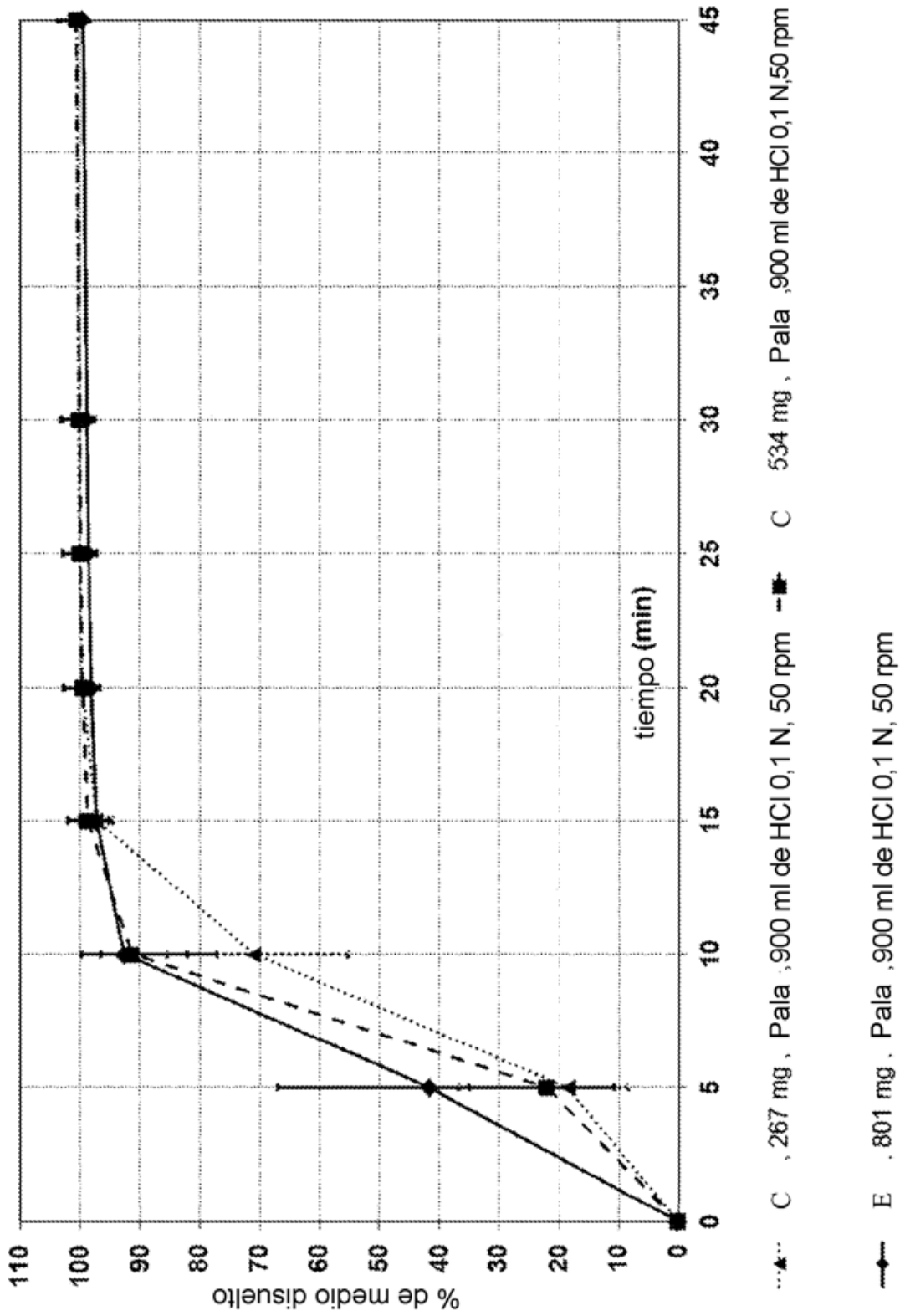


FIGURA 10

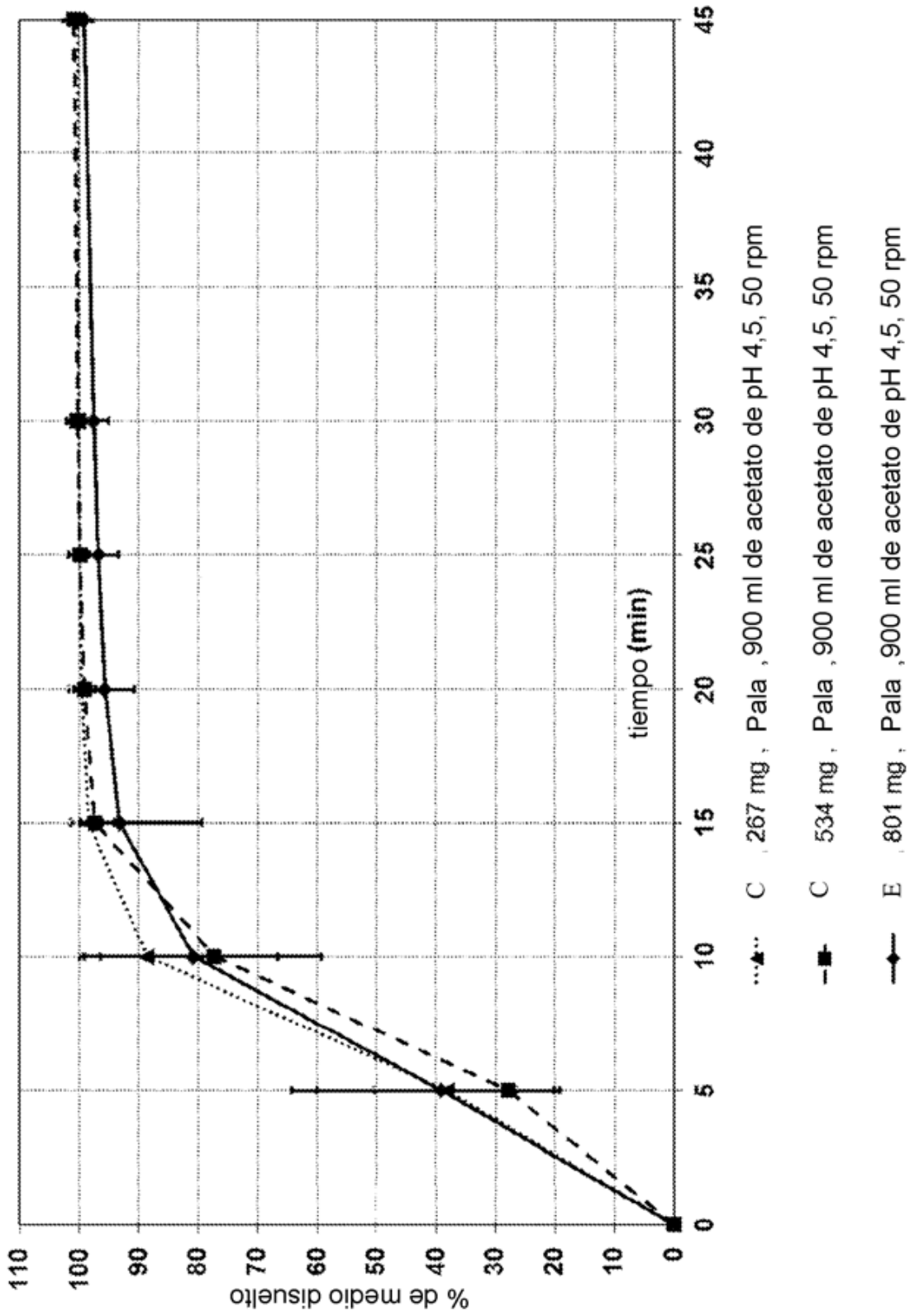


FIGURA 11

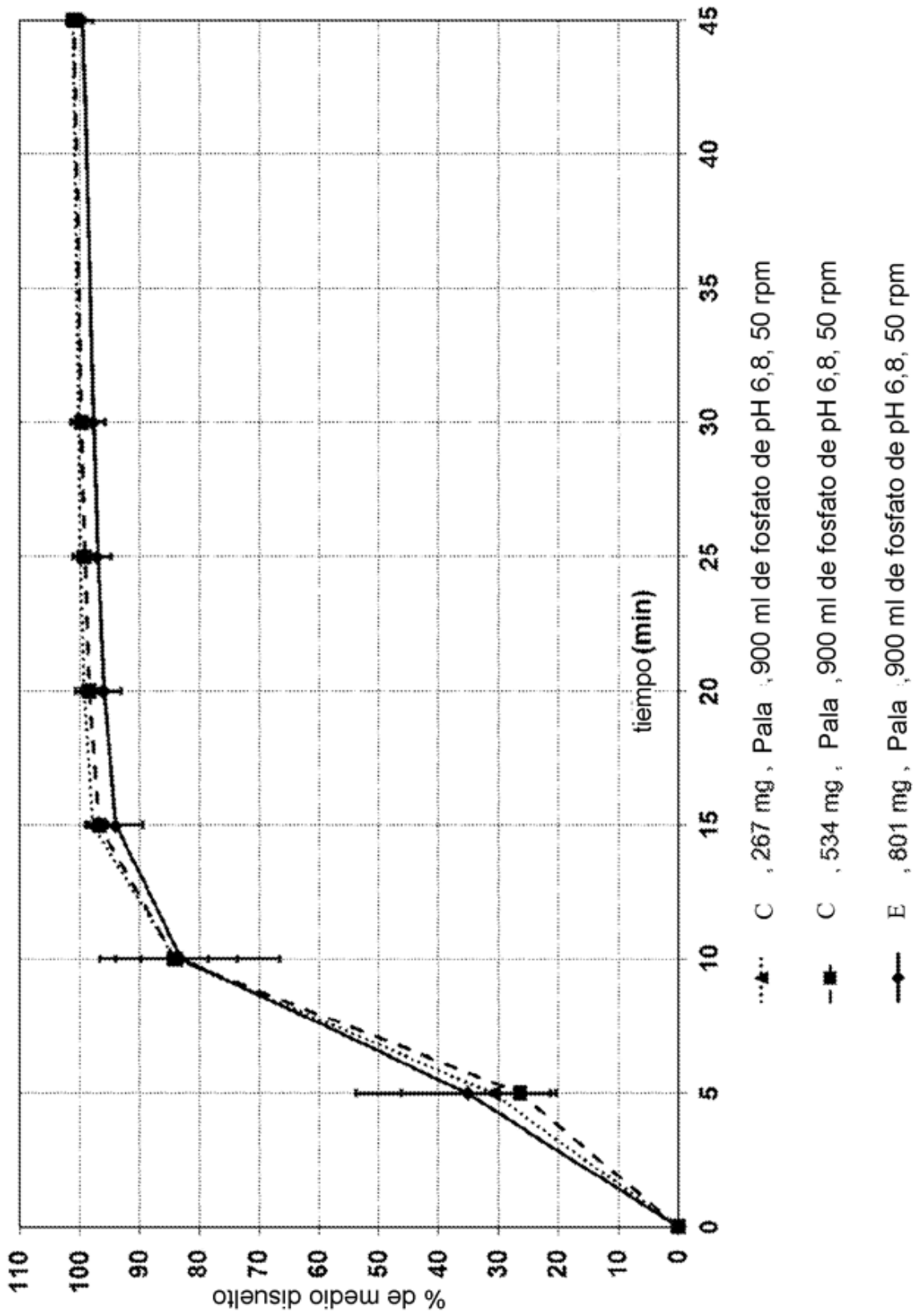
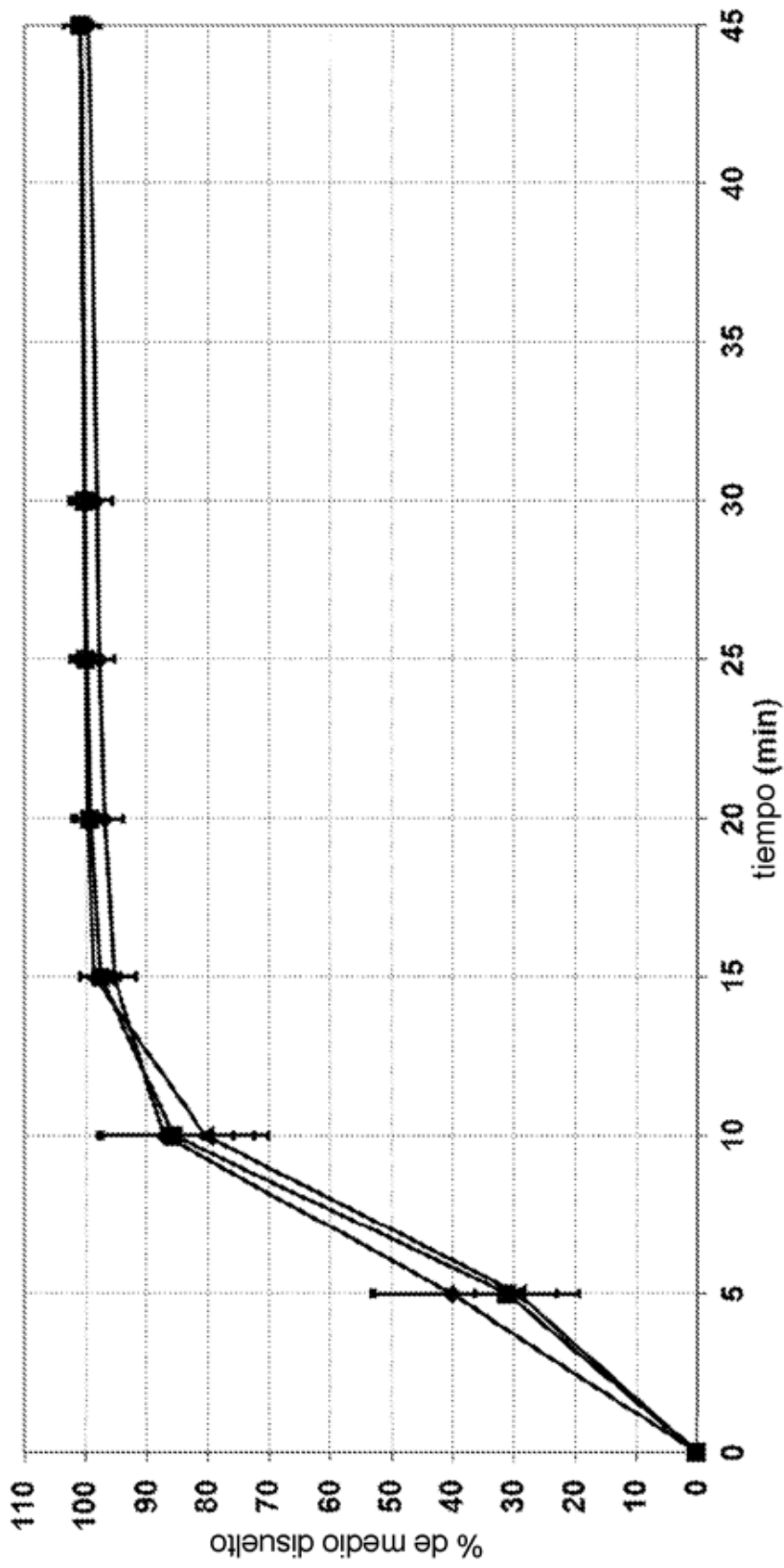


FIGURA 12



▲ C , 267 mg , Pala , 900 ml de agua dest., 50 rpm ■ C , 534 mg , Pala , 900 ml de agua dest. 50 rpm

◆ E , 801 mg , Pala , 900 ml de agua dest., 50 rpm

FIGURA 13

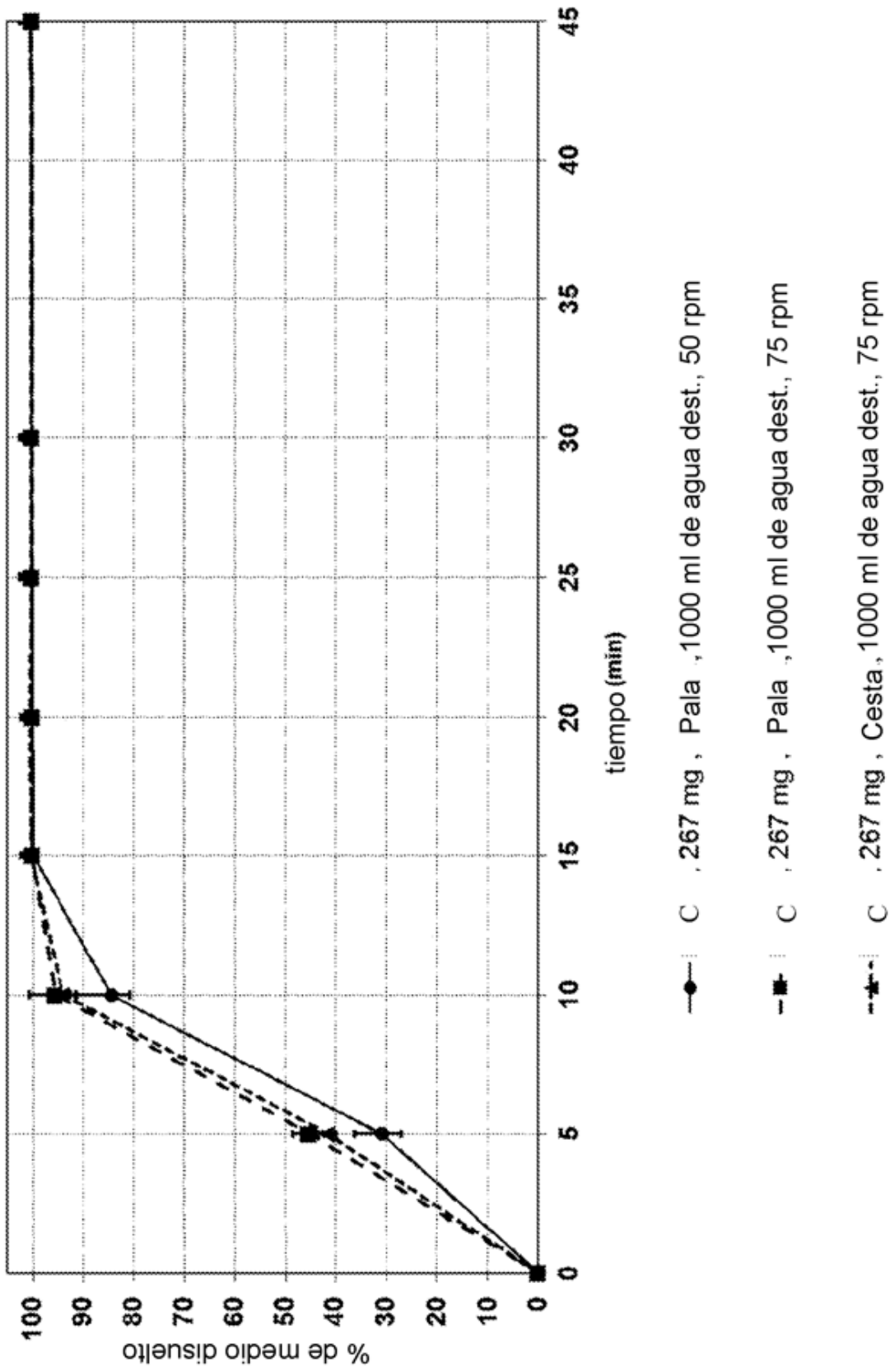


FIGURA 14

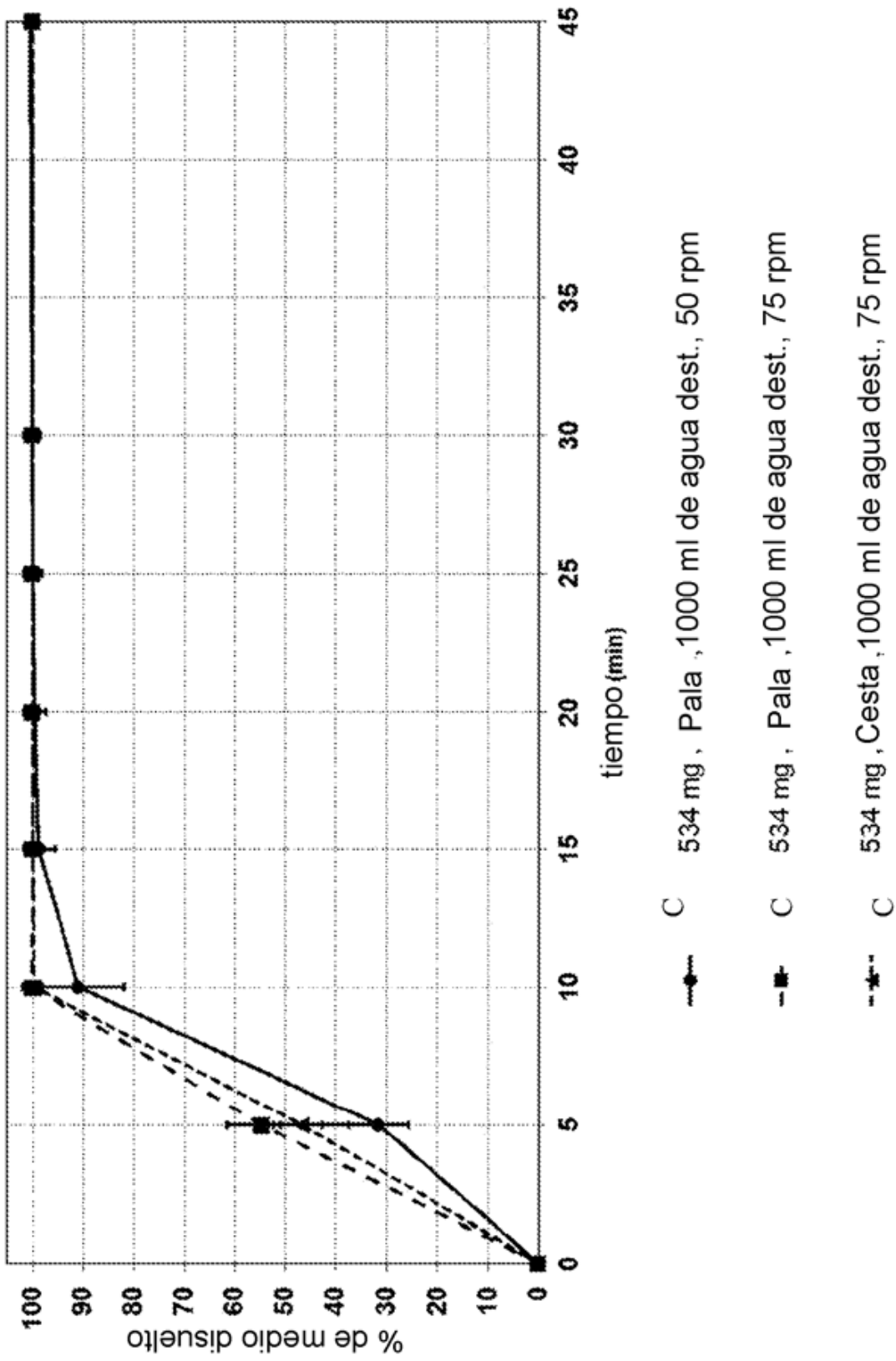


FIGURA 15

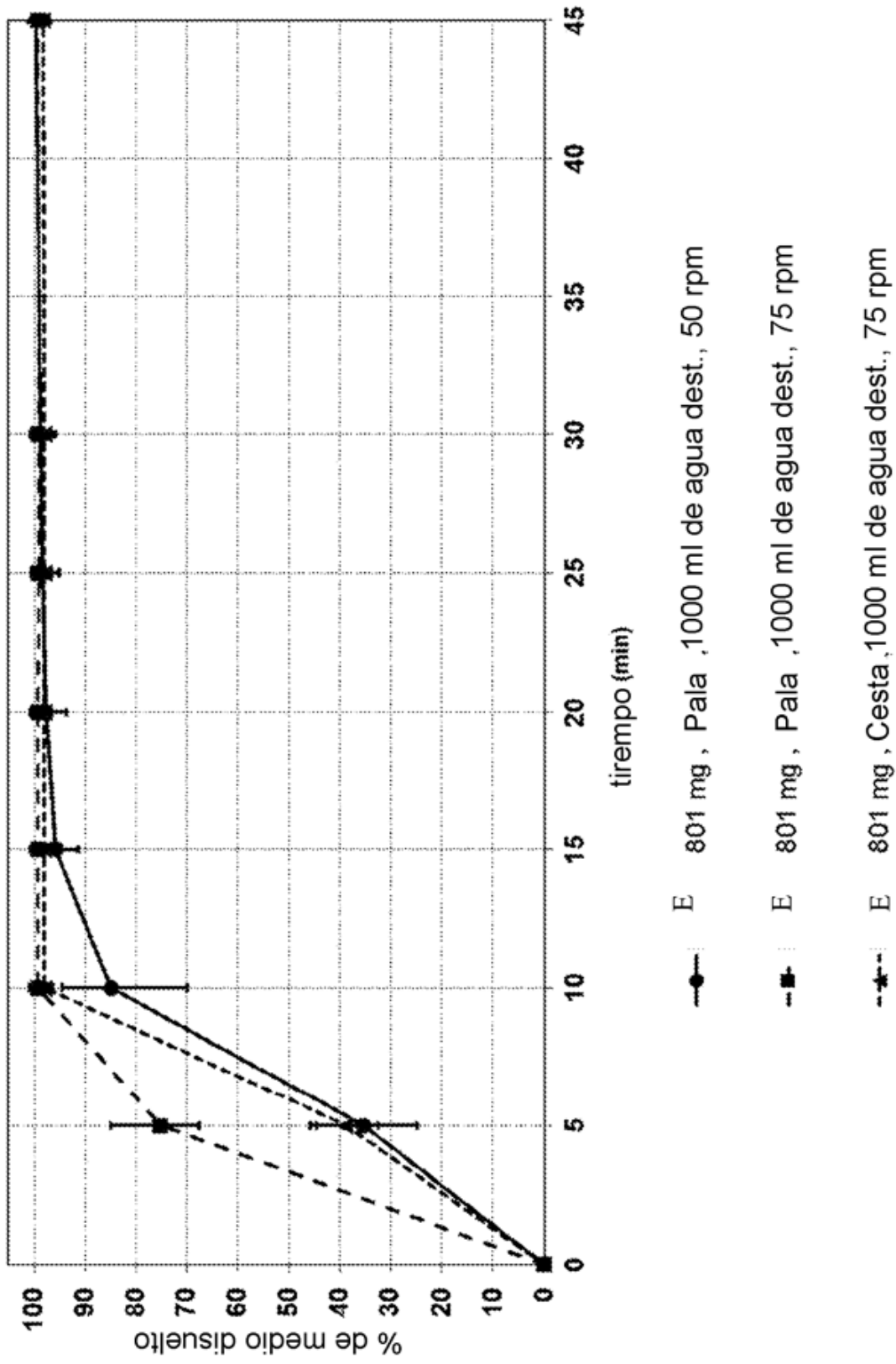


FIGURA 16

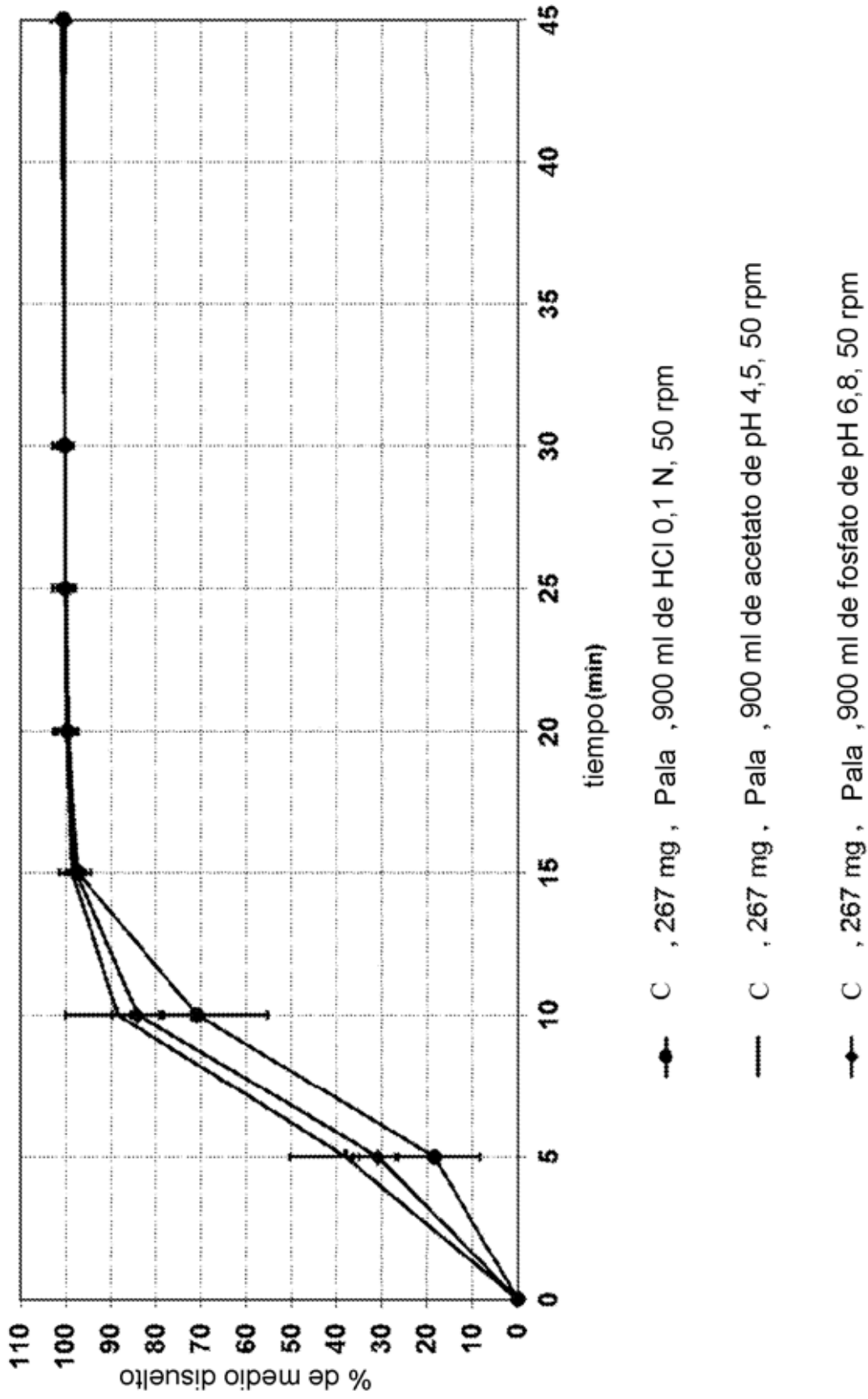


FIGURA 17

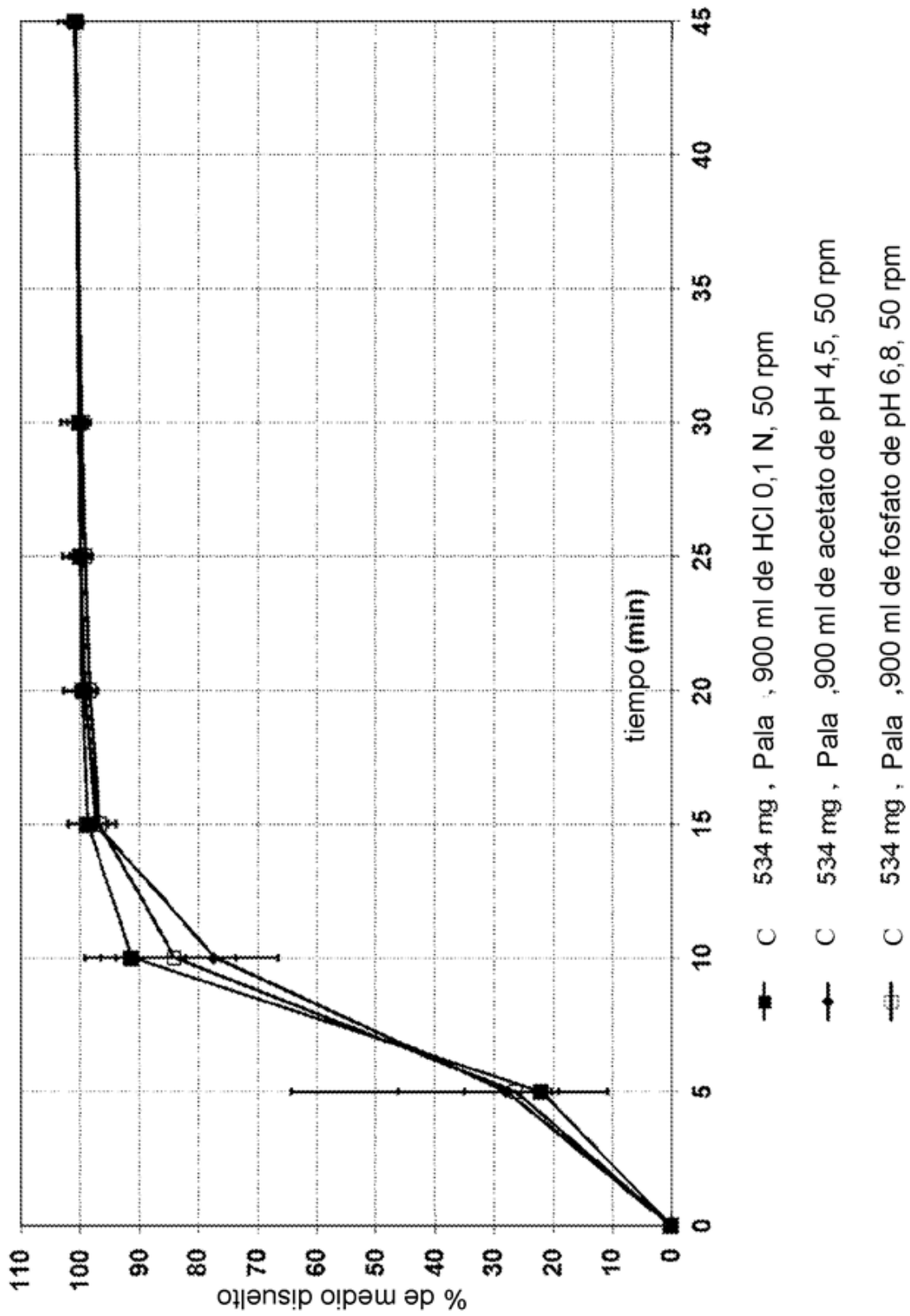


FIGURA 18

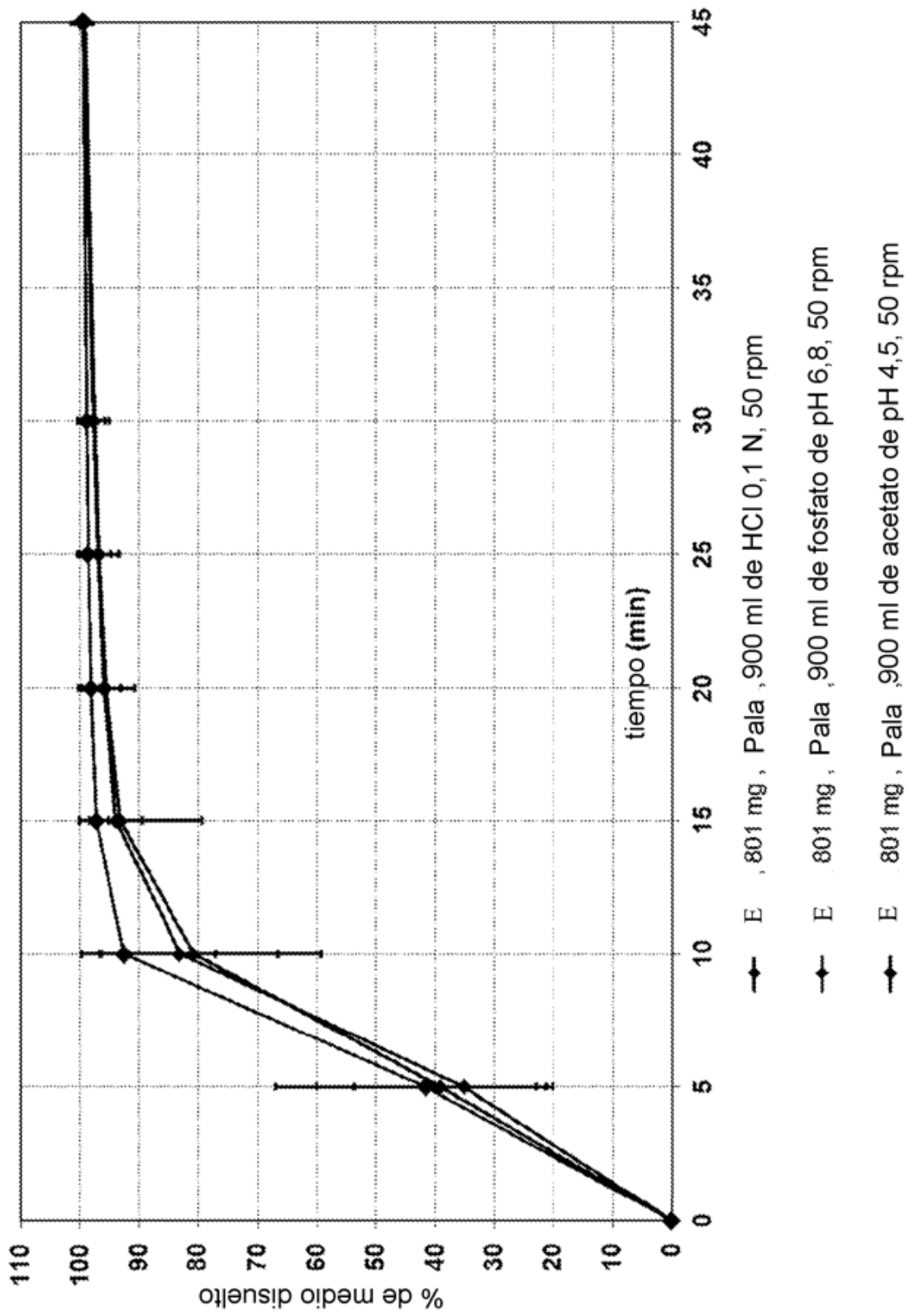
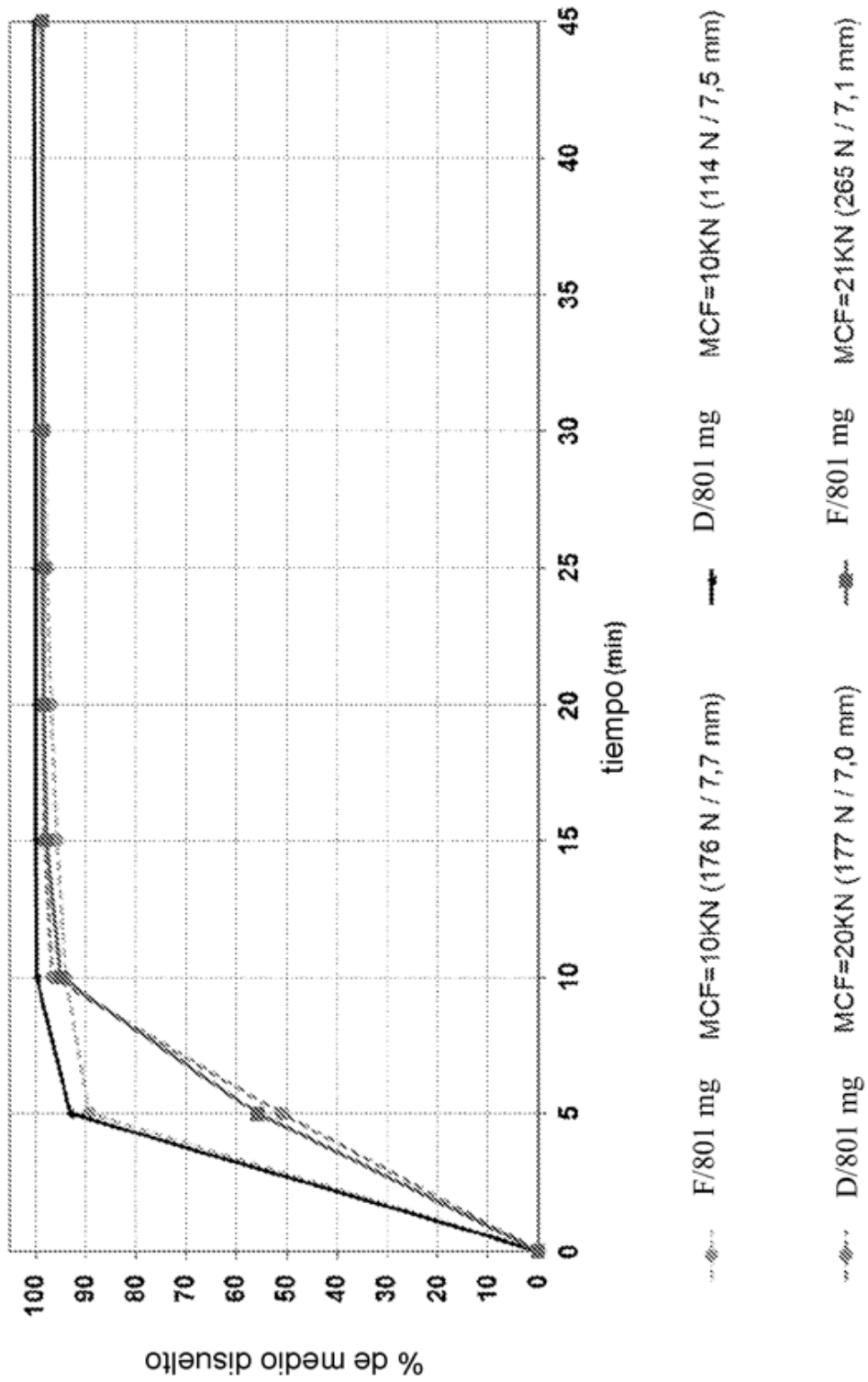
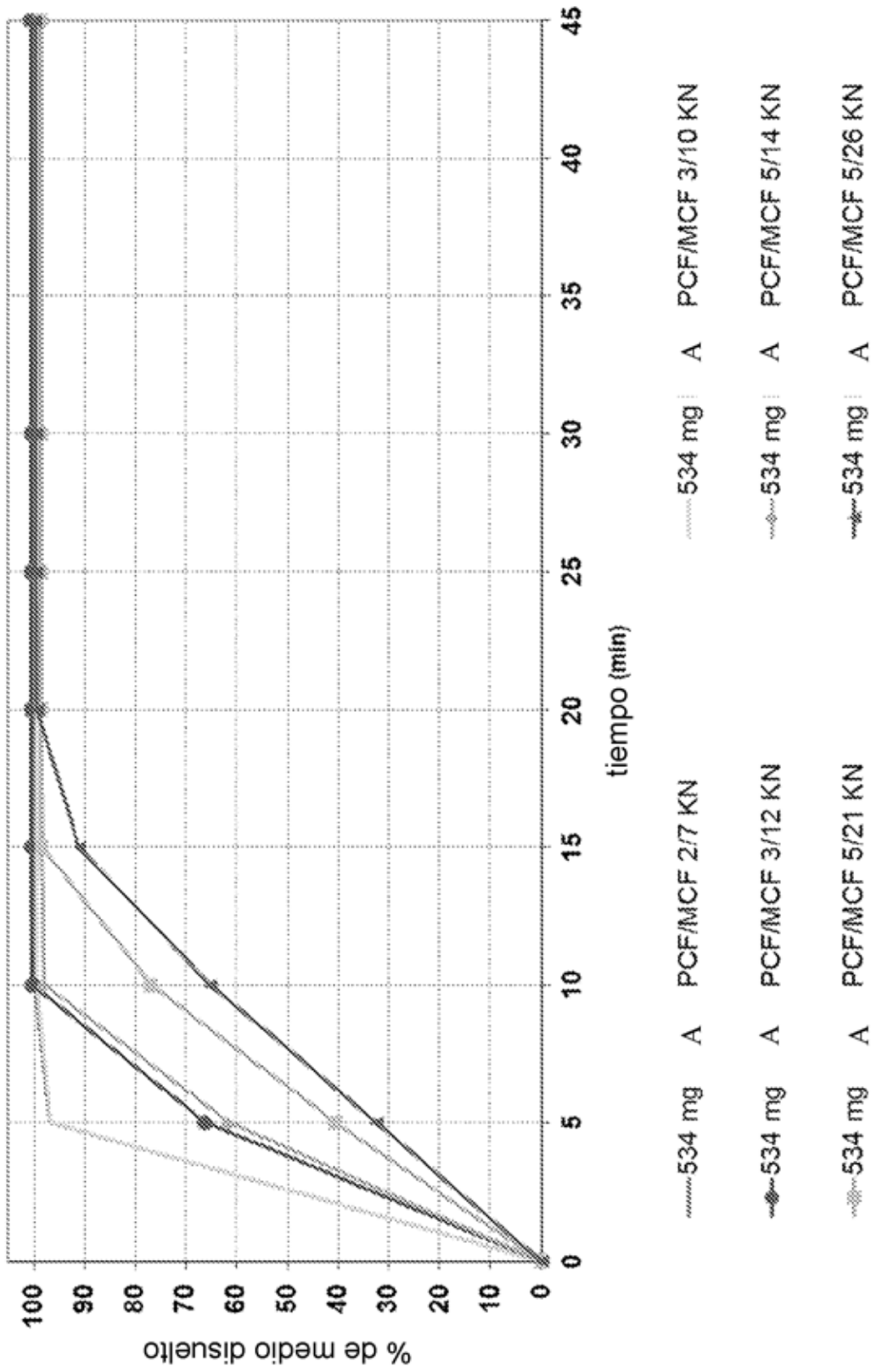


FIGURA 19



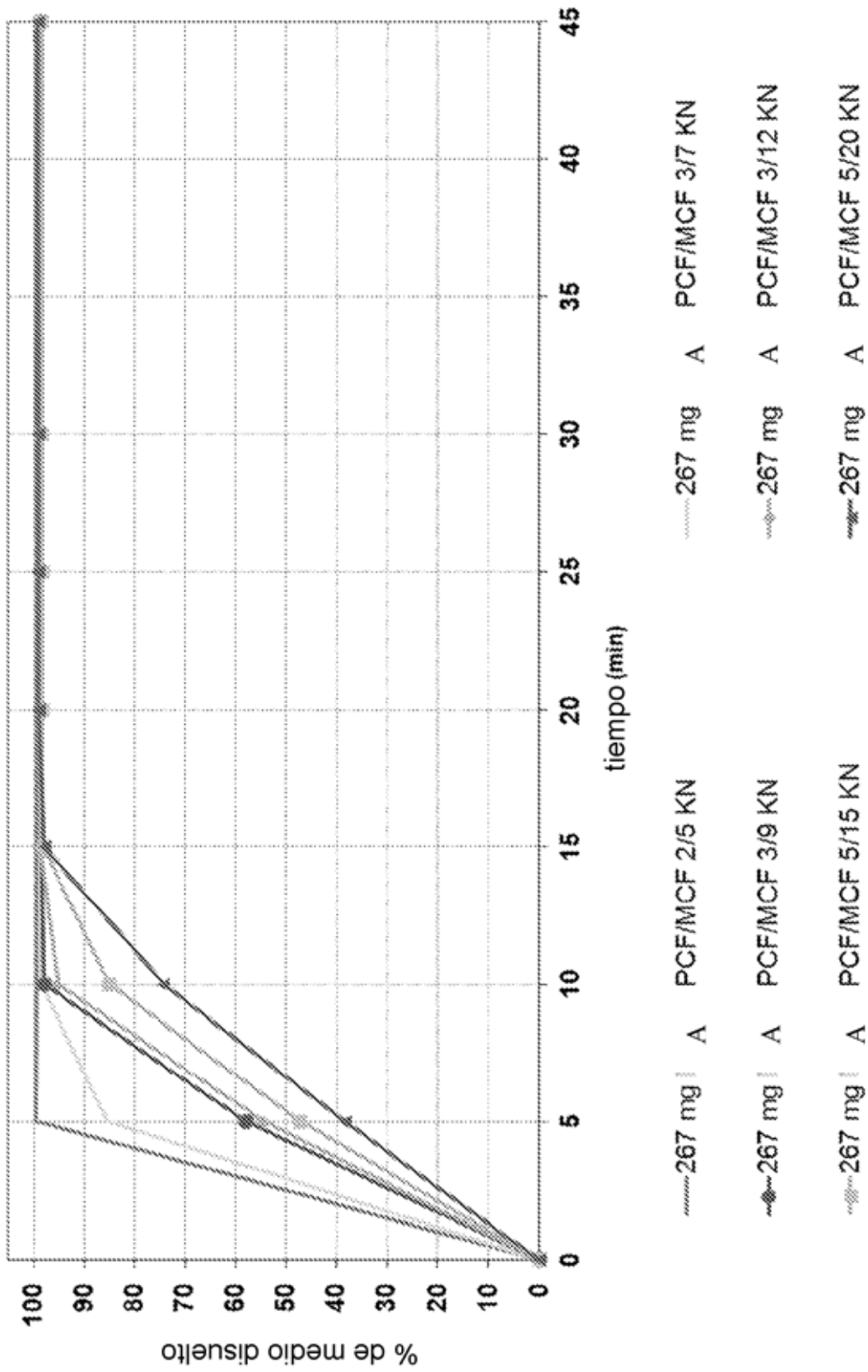
La dureza y el grosor de núcleos de comprimidos resultantes se muestran en paréntesis en Newton y milímetros, respectivamente
 Abreviatura: MCF = fuerza de compresión principal en kiloNewton

FIGURA 20



Abreviaturas: MCF = fuerza de compresión principal; PCF = fuerza de precompresión

FIGURA 21



Abreviaturas: MCF = fuerza de compresión principal; PCF = fuerza de precompresión

FIGURA 22