

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 516**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2006 E 06718969 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 1846022**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de la capsulitis adhesiva**

30 Prioridad:

21.01.2005 US 645772 P

03.05.2005 US 677440 P

22.09.2005 US 719470 P

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

19.10.2015

73 Titular/es:

**THE RESEARCH FOUNDATION OF THE STATE
UNIVERSITY OF NEW YORK (100.0%)**

**35 STATE STREET
ALBANY, NY 12207, US**

72 Inventor/es:

**BADALAMENTE, MARIE y
WANG, EDWARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 548 516 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

Métodos para el tratamiento de la capsulitis adhesiva

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/645.772, presentada el 21 de enero de 2005, la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/677.440, presentada el 3 de mayo de 2005 y la solicitud provisional US N° 60/719.470, presentada el 22 de septiembre de 2005.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La capsulitis adhesiva (hombro congelado) es un síndrome clínico con dolor serio y disminución significativa del movimiento del hombro que puede ocurrir idiopáticamente, después de un trauma o afectar a los pacientes con diabetes y/o trastornos del tiroides. La duración de la enfermedad puede ser de meses a años y afecta gravemente la calidad de vida. La terapia física prolongada, a veces incluyendo inyecciones de cortisona y/o manipulación bajo anestesia y/o artroscopia de hombro, es actualmente el estándar de atención ortopédica. Sin embargo, se necesitan terapias más eficaces.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se refiere al descubrimiento de que las inyecciones de colagenasa son eficaces para lisar las adherencias de colágeno en la cápsula del hombro y tratar el trastorno, la capsulitis adhesiva. Como tal, la invención se refiere a la colagenasa para uso en métodos para tratar o prevenir la capsulitis adhesiva, o el hombro congelado, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende la inyección o de otro modo la administración de una cantidad eficaz de colagenasa a las adherencias de colágeno en el hombro. La invención también se refiere al uso de la colagenasa en la fabricación de un medicamento para tratar la capsulitis adhesiva.

25 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico de barras que informa de la mejora de la movilidad, o la elevación activa, en doce pacientes que recibieron una tercera inyección de colagenasa.

La Figura 2 es un gráfico lineal de los promedios de movimiento normal del hombro frente a. grupos de dosis de colagenasa.

La Figura 3 es un gráfico lineal de los promedios de movimiento del hombro después de una inyección de colagenasa de 0,58 en etiqueta abierta.

Las Figuras 4A-4EE son gráficos de línea y de barra que representan los datos obtenidos en el ensayo clínico descrito en este documento.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere al descubrimiento de que las inyecciones de colagenasa son eficaces para lisar las adherencias de colágeno en la cápsula del hombro y tratar el trastorno, capsulitis adhesiva. Como tal, la invención se refiere al uso de la colagenasa en la fabricación de un medicamento para tratar la capsulitis adhesiva en un ser humano con necesidad de dicho tratamiento, en donde dicha composición se envía a las adherencias de colágeno en el hombro, en donde la colagenasa se deriva del *Clostridium histolyticum*, y en donde al menos dos inyecciones de al menos 700 unidades SRC de colagenasa se administran de 4 a 6 semanas. Además, la invención se refiere a la colagenasa para uso en el tratamiento de la capsulitis adhesiva en un ser humano, en donde dicha colagenasa se envía a las adherencias de colágeno en el hombro, en donde la colagenasa se deriva del *Clostridium histolyticum*, y en donde al menos dos inyecciones de al menos 700 unidades SRC de colagenasa se administran de 4 a 6 semanas.

Se han propuesto las inyecciones de colagenasa para el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Dupuytren y la enfermedad de Peyronie. Ambas enfermedades están asociadas con placas de colágeno o cordones. Wegman, Thomas L., documento de patente de Estados Unidos N° 5.589.171, 31 de diciembre de 1996, documento de patente de Estados Unidos N° 6.086.872, 11 de Julio de 2000 y documento de patente de Estados Unidos N° 6.022.539, 8 de febrero de 2000.

La colagenasa es una enzima que tiene la habilidad específica de digerir el colágeno. Una forma preferida de la colagenasa se deriva de la fermentación por *Clostridium histolyticum*, y se purifica mediante una técnica cromatográfica.

El polvo liofilizado esterilizado de colagenasa está disponible comercialmente con un ensayo mínimo de 50 unidades ABC por mg. El ensayo puede variar considerablemente por encima de esto de lote a lote, pero se tiene en cuenta en la determinación del peso de polvo que se usa con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo solución salina normal, en la preparación de una concentración deseada para el tratamiento.

Una composición de colagenasa preferida comprende una mezcla de colagenasa I y colagenasa II en una relación de masa de aproximadamente 1 a 1 y tiene una actividad específica de al menos aproximadamente 700 unidades SRC/mg, tal como al menos aproximadamente 1,000 unidades SRC/mg, lo más preferible al menos aproximadamente 1.500 unidades SRC/mg. Una unidad SRC solubilizará el colágeno de cola de rata en la reacción de la ninhidrina en material equivalente a 1 nanomol de leucina por minuto, a 25° C, pH 7,4. La colagenasa también se ha descrito en unidades ABC. Este ensayo de potencia de la colagenasa se basa en la digestión del colágeno desnaturalizado (de tendón bovino) a pH 7,2 y 37 grados C durante 20-24 horas. El número de enlaces peptídicos escindidos se mide por reacción con ninhidrina. Los grupos amino liberados por un control de digestión con tripsina se restan. Una unidad ABC neta de colagenasa solubilizará material reactivo a la ninhidrina equivalente a 1,09 nanomoles de leucina por minuto. 1 unidad SRC es igual a aproximadamente 6,3 unidades ABC o 18,5 unidades GPA.

La colagenasa se administra preferiblemente por medio de una inyección en un vehículo líquido que es farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo no interactúa o desactiva a la colagenasa. Ejemplos de vehículos son la solución salina normal, tampón acuoso de NaCl/CaCl₂ (es decir, que contiene 0,9% de NaCl y CaCl₂ 2 mM), solución acuosa de dextrano y solución acuosa de hetaalmidón. Por ejemplo, la formulación liofilizada puede contener 0,1 mg de monohidrato de lactosa por 1.000 unidades ABC. Cada vial de vidrio utilizado a continuación contenía 5.150 unidades ABC de enzima.

Según la invención, la colagenasa en un vehículo líquido se inyecta en una adhesión de colágeno dentro de la cápsula del hombro. La cantidad y la concentración de colagenasa utilizadas son eficaces para suavizar y relajar o romper la adherencia.

El volumen total de líquido inyectado preferiblemente no excede alrededor de 0,50 ml. Un volumen más pequeño hasta de aproximadamente 0,25 ml a aproximadamente 0,1 ml es generalmente más preferido.

Preferiblemente, la inyección es una inyección estéril dada entre el intervalo de los músculos deltoides y pectoral. Una inyección de anestesia de 5-10 ml de lidocaína estéril al 1% precede preferiblemente la inyección de colagenasa para la comodidad del paciente.

La dosis total se inyecta preferiblemente en una porción, aunque son posibles dos o más porciones, en el mismo o diferentes puntos dentro de la cápsula del hombro, preferiblemente por vía intralesional, o intra-adhesional. El objetivo de estos procedimientos es asegurar una buena distribución de la colagenasa dentro de un pequeño volumen de la adhesión. Preferiblemente, el paciente lleva un cabestrillo para inmovilizar el hombro durante aproximadamente de 5-6 horas después de la inyección. Los pacientes realizan terapia física en casa durante al menos un mes para ayudar en el retorno de la gama normal de movimiento del hombro.

Los pacientes humanos preferidos son aquellos que tienen disminuido el movimiento del hombro lo que puede haber ocurrido de forma idiopática, después de un trauma o en pacientes con diabetes y/o trastornos del tiroides.

En una forma de realización, el paciente se caracteriza por tener el movimiento del hombro muy disminuido en todos los planos incluyendo como puntuaciones de la función la elevación activa, las rotaciones internas activas (nivel de la columna vertebral alcanzado por el pulgar detrás de la espalda), la rotación externa activa, la elevación pasiva, la rotación externa pasiva en el lado, y la rotación externa pasiva a 90 grados. El dolor se incrementa a un nivel en el que interfiere con las actividades de la vida diaria y disminuye la calidad de vida. La invención puede lograr una mejora en todos los planos de movimiento del hombro o una disminución del dolor o alivio de otro síntoma del trastorno.

EXPERIMENTAL

Ejemplo 1

Métodos

Cuarenta pacientes entraron en el protocolo del estudio, 11 hombres y 29 mujeres, edad media 52 ± 8,9 años. En el momento de la presentación inicial, el tiempo promedio de capsulitis adhesiva de todos los pacientes era de 16 meses (rango 2-144 meses). Dieciocho pacientes eran idiopáticos, seis pacientes eran diabéticos de tipo 1 y seis pacientes eran diabéticos de tipo 2, cinco pacientes tenían hipotiroidismo, tres pacientes tenían hipotiroidismo y diabetes, y dos pacientes estaban afectados de capsulitis adhesiva postraumática. Después de una inyección de lidocaína al 2% de 10 ml para la anestesia local, todos los pacientes recibieron una primera inyección de doble ciego, aleatoria, controlada por placebo de 0,145 mg, 0,29 mg o 0,58 mg de colagenasa de Clostridium o placebo (0,9% de solución salina que contenía calcio 2 mM) dirigida a la cápsula anterior, 0,5 ml de volumen total. Los pacientes fueron evaluados en serie durante un mes en base al formulario de evaluación del hombro de la American Society of Shoulder and Elbow Surgeons (Sociedad Americana de Cirujanos de Hombro y Codo) que puntúa el

dolor, el movimiento del hombro, la fuerza, la estabilidad y la función. Las evaluaciones de movimiento del hombro se midieron en grados y consistieron en: elevación activa/pasiva, rotación externa activa/pasiva, rotación externa pasiva a 90 grados y rotación interna activa (nivel de la columna vertebral alcanzado por el pulgar por detrás). Si las puntuaciones de movimiento del hombro o puntuaciones de dolor no eran estadísticamente significativas respecto a los valores basales, los pacientes tenían la opción de proceder a inyección(es) adicional(es) de etiqueta abierta de 0,58 mg de colagenasa administradas a intervalos de 4-6 semanas. Nueve pacientes recibieron una sola inyección (placebo, doble ciego, aleatoria), y 30 pacientes recibieron una segunda inyección de etiqueta abierta de 0,58 mg de colagenasa. El código de tratamiento de control para la primera inyección de placebo aleatoria de doble ciego (respuesta a la dosis) no puede ser desenmascarado hasta que se haya inscrito un total de 60 pacientes. Sin embargo, los resultados de las inyecciones de colagenasa de etiqueta abierta han demostrado un mérito claro y significativo. Todos los pacientes fueron seguidos, usando el formulario de evaluación del hombro, a los dos, tres, seis, nueve, 12 y 24 meses después de su última inyección. La duración media del seguimiento fue de $10,8 \pm 8,2$ meses. El análisis estadístico consistió en probar el cambio promedio desde la línea de base de las evaluaciones de los hombros mediante la prueba t de Student.

RESULTADOS

Treinta de los 40 pacientes requirieron una serie corta de inyecciones repetidas de etiqueta abierta de 0,58 mg de colagenasa después de una primera inyección de placebo, doble ciego, aleatoria. La Tabla 1 muestra el promedio de los aumentos en la amplitud de movimiento, la función y el dolor en los hombros afectados comparando los parámetros de la línea de base con los del seguimiento de un mes después de la 2ª y 3ª inyección. Todos los aumentos fueron estadísticamente significativos, $p < 0,0001$. Los pacientes diabéticos ($n = 15$) mostraron menores incrementos de la línea de base en la rotación externa activa y pasiva, la rotación interna (nivel de la columna vertebral) y la elevación pasiva en comparación con los pacientes idiopáticos ($n = 18$). Por ejemplo, para la rotación externa activa al mes después de la segunda inyección, el promedio de incremento en pacientes idiopáticos fue de $31,4^\circ \pm 14,1^\circ$, pero sólo fue de $20,5^\circ \pm 15,5^\circ$ en pacientes diabéticos ($p = 0,02$). Los pacientes con hipotiroidismo y los pacientes post-traumáticos mostraron tasas iguales de recuperación de la movilidad del hombro en comparación con los pacientes idiopáticos. Las mejorías en el movimiento del hombro, dolor y función se mantuvieron a largo plazo, el promedio de duración del seguimiento fue de $10,8 \pm 8,2$ meses.

Los efectos adversos de las inyecciones incluyeron dolor en el sitio de la inyección en todos los pacientes y equimosis de bíceps en aproximadamente dos tercios de los pacientes. Estos se resolvieron en de 7-14 días.

Tabla 1. Hombro tratado y hombro contralateral en la línea de base		
	2ª inyección (n=30)	3ª inyección (n=12)
Elevación activa	$30,8^\circ \pm 15,7^\circ$	$36,8^\circ \pm 13,5^\circ$
Elevación pasiva	$25,4^\circ \pm 16,5^\circ$	$25,8^\circ \pm 17,5^\circ$
Rotación externa activa	$27,4^\circ \pm 15,4^\circ$	$39,0^\circ \pm 16,3^\circ$
Rotación externa pasiva	$37,2^\circ \pm 22,0^\circ$	$40,3^\circ \pm 22,2^\circ$
Rotación externa pasiva a 90º	$21,8^\circ \pm 18,9^\circ$	$27,8^\circ \pm 15,6^\circ$
Rotación interna (nivel de la espina dorsal)	+5 niveles \pm 3,8 niveles	+6 niveles \pm 4,8 niveles
Función	+20 puntos \pm 8 puntos	+23,5 puntos \pm 11 puntos
Dolor	4 (ligero)	4 (ligero)

CONCLUSIONES

Después de una primera inyección aleatoria, con placebo, doble ciego, la mayoría de los pacientes (30 de 40) requirieron una serie corta de inyecciones de colagenasa de etiqueta abierta (0,58 mg) antes de que se observaran mejoras significativas en el movimiento del hombro, el dolor y la función. Por lo tanto, a pesar del hecho de que el primero código de tratamiento de la inyección para respuesta a la dosis todavía está enmascarado a los investigadores, es evidente que la inyección de colagenasa en la capsulitis adhesiva ha demostrado mérito significativo. El tratamiento de etiqueta abierta con colagenasa resultó en un tiempo significativamente reducido para el retorno a la función sin dolor en comparación con la atención ortopédica estándar, que puede durar muchos meses o incluso años. Este estudio de fase 2 ha demostrado que la inyección de colagenasa en la cápsula del hombro es un método seguro y eficaz de tratamiento de la capsulitis adhesiva, lo que garantiza la continuación de la investigación dentro del proceso de reglamentación de la FDA.

Ejemplo 2

El propósito de este estudio prospectivo, de Fase II, aleatorio, controlado con placebo, doble ciego, de respuesta a la dosis, regulado por la FDA fue desarrollar un método no quirúrgico para el tratamiento de la capsulitis adhesiva (hombro congelado) usando la terapia de inyección de colagenasa.

Sesenta pacientes entraron en el protocolo del estudio, 47 mujeres y 13 varones, con una edad media de 52 años, duración media de la capsulitis adhesiva, 17 meses. Todos los pacientes recibieron una primera inyección de modo

aleatorio, controlado con placebo, doble ciego, extra-articular de solución salina fisiológica (n = 15), o 0,145 mg (n = 16), o 0,29 mg (n = 15), o 0,58 mg (n = 14) de colagenasa, 0,5 ml de volumen total, dirigida a la cápsula anterior del hombro. Los pacientes fueron evaluados en serie durante 1 mes en cuanto al rango de movimiento del hombro en todos los planos, el dolor, y la función. En 1 mes, si el movimiento, el dolor y las puntuaciones funcionales no eran significativamente diferentes de la línea de base, los pacientes tuvieron la opción de recibir hasta cuatro inyecciones adicionales de colagenasa de 0,58 mg, dadas con seis semanas de diferencia.

En la parte de etiqueta abierta del estudio, para el primer curso de etiqueta abierta, n = 13, 12, 9, y 10, para, respectivamente, los grupos de tratamiento de placebo, 2.500 unidades, 5.000 unidades y 10.000 unidades, excepto para la elevación activa y la elevación pasiva para las que n = 9 para el grupo de 5.000 unidades. Para el segundo curso de etiqueta abierta, n = 7, 7, 4 y 6, para, respectivamente, los grupos de tratamiento de placebo, 2.500 unidades, 5.000 unidades y 10.000 unidades. Para los sujetos con el hombro contralateral medido al inicio del estudio, en el primer curso de etiqueta abierta, n = 10, 8, 8 y 8 para, respectivamente, los grupos de tratamiento de placebo, 2.500 unidades, 5.000 unidades, y 10.000 unidades. Para el segundo curso de etiqueta abierta, n = 4, 5, 3 y 5, para, respectivamente, los grupos de tratamiento de placebo, 2500 unidades, 5.000 unidades y 10.000 unidades para pacientes con mediciones del hombro contralateral al inicio del estudio. Tres sujetos en los datos recibidos tenían datos para un tercero.

Los resultados del estudio de respuesta a la dosis aleatorio, controlado con placebo, mostraron que hubo diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento de fármaco frente a placebo en la restauración de la movilidad normal del hombro y la función normal, con un mínimo de dolor y la tendencia fue que la dosis de 0,58 mg fue la más eficaz. Una mayoría de los pacientes requirió una segunda (n = 19) y tercera (n = 19), inyecciones de colagenasa de 0,58 mg en etiqueta abierta y continuó mostrando mejoras significativas en movimiento, función y dolor. Este estudio ha demostrado que una corta serie de inyecciones de colagenasa en la cápsula del hombro para la capsulitis adhesiva es un método seguro y eficaz de tratamiento que garantiza se continúe la investigación dentro del proceso de reglamentación de la FDA.

Sesenta sujetos completaron la visita nominal del día 30 en la fase de doble ciego y proporcionaron datos para el análisis estadístico. Los tamaños de las muestras para los tratamientos de placebo, 2.500 unidades, 5.000 unidades y 10.000 unidades fueron, respectivamente, 15, 16, 15 y 14. De los 60 sujetos, 46 tuvieron datos para el hombro contralateral al inicio del estudio: 12, 10, 12, y 12 pacientes para, respectivamente, el tratamiento de los grupos de placebo, 2.500 unidades, 5.000 unidades y 10.000 unidades.

	Hombro contralateral (n=46)	Hombro tratado (n=60)
Elevación activa (grados)	166,9 ± 12,4	112,1 ± 19,6
Rotación externa activa (grados)	77,1 ± 14,0	26,6 ± 16,7
Rotación interna activa (nivel de la espina dorsal)	14,4 ± 3,6	5,3 ± 2,34
Elevación pasiva (grados)	175,3 ± 8,1	130,4 ± 17,2
Rotación externa pasiva (grados)	86,1 ± 10,0	28,0 ± 18,0
Elevación externa pasiva @ 90° (grados)	103,8 ± 11,1	69,4 ± 15,3
Puntuación de función (escala de 0-60)	60,0 ± 0	32,0 ± 7,6
Puntuación de dolor (escala de 0-5)	5,0 ± 0	2,0 ± 0,9

Según los criterios de éxito definidos en el protocolo, ninguna de las medidas de resultados se acercó a la significación estadística de ningún tratamiento activo en comparación con el placebo. Uno podría preguntarse si los criterios de éxito definidos en el protocolo, extraídos de las normas publicadas, son demasiado estrictos para la población de este estudio. La comparación de los promedios del hombro contralateral con las normas publicadas no parece apoyar esto. Por ejemplo, los criterios definidos en el protocolo para la elevación activa y la rotación interna activa (nivel de la espina dorsal) son 160 grados y 10 grados, respectivamente, pero, en la Tabla 1, los pacientes en este estudio tenían una mejor funcionalidad al inicio del estudio en el hombro contralateral para estas dos medidas de resultado que lo que estipulan las normas publicadas.

	Placebo (n = 15)	2.500 u (n = 16)	5.000 u (n = 15)	10.000 u (n = 14)
Elevación activa (grados)	124,5	131,9	130,2	139,7
Rotación externa activa (grados)	42,4	42,3	56,2	48,6
Rotación interna activa (nivel espinal)	8,0	8,4	8,4	7,9
Elevación pasiva (grados)	145,5	145,2	148,6	145,9
Rotación externa pasiva (grados)	44,5	49,3	55,6	59,5
Elevación externa pasiva @ 90°	83,8	81,7	89,4	87,9

(grados)				
Puntuación de función (escala de 0-60)	43,0	44,2	48,6	49,8
Puntuación de dolor (escala de 0-5)	3,3	3,4	3,9	3,4
<input type="checkbox"/> p≤0,05				

5 El análisis de covarianza ajustó los promedios del tratamiento de la fase de doble ciego para sus diferentes valores de línea de base de manera que, en efecto, cada tratamiento tenía el mismo promedio para el hombro tratado en la línea de base. Con ese ajuste, cuatro de las ocho medidas de resultado analizadas mostraron actividad para los tratamientos de 5.000 unidades o 10.000 unidades (Tabla 2). La dosis de 10.000 unidades mostró actividad, en relación con el placebo, para la elevación activa, elevación pasiva, y la puntuación de la función. El tratamiento de 10 5.000 unidades mostró actividad para la rotación externa activa. Vale la pena señalar que para cada una de esas cuatro medidas de resultados, los sujetos en el grupo de placebo tuvieron, en los resultados promedio, menos favorables o rozando menos favorables, resultados que cualquiera de los grupos que recibieron el tratamiento activo.

10 Los análisis exploratorios de los datos de etiqueta abierta apoyaron los resultados del análisis de covarianza de los datos de doble ciego.

15 Después de un curso de etiqueta abierta, los sujetos habían recibido un total de 10.000 unidades, 12.500 unidades, 15.000 unidades, o 20.000 unidades de colagenasa, dependiendo de su grupo de tratamiento en la fase de doble ciego. Para la elevación activa, el cambio desde la línea de base del hombro tratado o la línea de base del hombro contralateral es consistente con un tratamiento con colagenasa activa. Por ejemplo, en relación a la línea de base del hombro tratado, la elevación activa mejoró por 43,6 grados para el grupo de 10.000 unidades, pero sólo por 28,3 20 grados para el grupo de placebo. Para la puntuación de la función, la mejora para el grupo de 10.000 unidades fue de 21,6 puntos en la escala de 60 puntos frente a una mejora de 20,6 puntos para el grupo de placebo. Algunas medidas de resultado sí mostraron una mayor mejoría en el grupo de placebo que en los grupos tratados con colagenasa. Por ejemplo, para la rotación externa activa, el grupo que recibió el placebo en la fase de doble ciego (n = 15) tuvo un cambio desde la línea de base de 35,2 grados después de un curso de tratamiento de etiqueta abierta (n = 13 sujetos que continuaron desde la fase de doble ciego), pero el grupo que recibió 10.000 unidades en la fase 25 de doble ciego (n = 14) tuvo un cambio desde la línea de base después de 10.000 unidades adicionales de sólo 27 grados (n = 10 continuaron desde la fase de doble ciego).

DISCUSIÓN

30 El estudio se propuso demostrar que una sola inyección de colagenasa de 2.500, 5.000 o 10.000 unidades es más eficaz que la inyección de placebo para la capsulitis adhesiva. El protocolo estipula criterios de "éxito" dicotómicos para 11 medidas de resultado y estos claramente no se cumplieron. El protocolo también estipula un análisis más sensible de los datos mediante el análisis de la covarianza y ese enfoque proporciona evidencia de que la colagenasa tuvo actividad en este estudio.

35 Ocho de las medidas de resultados se analizaron con el análisis de covarianza y cuatro de las ocho presentaron evidencia de actividad de la colagenasa. La puntuación de la elevación activa, elevación pasiva, y función tuvieron valores de p < 0,05 para la comparación de placebo al tratamiento de 10.000 unidades. Para la rotación externa activa, el tratamiento de 5.000 unidades tuvo un valor de p < 0,05, aunque la dosis de 10 000 unidades no lo tuvo. Para la elevación externa pasiva a 90°, el placebo tuvo un promedio ajustado de 83,8 grados frente a un promedio 40 ajustado de 87,9 para el tratamiento de 10.000 unidades, aunque el valor de p para esta diferencia no es menor que 0,05. La puntuación de las tres medidas de resultado restantes: rotación activa interna (nivel de la columna vertebral), elevación pasiva, y dolor no fueron en absoluto sensibles a ningún efecto de la colagenasa, siendo el placebo y la colagenasa muy similares.

45 El estándar de oro en los ensayos clínicos es el análisis especificado en el protocolo de los datos recogidos en un estudio aleatorio, controlado con placebo, doble ciego y con ese estándar de oro, como se mencionó anteriormente, hay evidencia de que la colagenasa tiene actividad en la capsulitis adhesiva.

50 Aparte de la evidencia recogida con el estándar de oro, el análisis de apoyo o exploratorio puede proporcionar una corroboración importante. La parte de etiqueta abierta de este estudio, en particular para la puntuación de la elevación activa y de la función, sí corroboran la parte de doble ciego. La parte abierta del estudio sugiere que las inyecciones adicionales pueden ser beneficiosas.

CONCLUSIÓN

55 Las medidas de resultado de la puntuación de la elevación activa, rotación externa activa, elevación pasiva, y función, como se analizaron en el análisis de covarianza de los datos de doble ciego, sí muestran evidencia de actividad en la capsulitis del hombro. Las tres dosis de colagenasa administradas en este estudio no cumplieron los criterios definidos en el protocolo como de "éxito" por lo tanto, no puede concluirse que una sola inyección de colagenasa, incluso a la dosis más alta de 10.000 unidades, sea eficaz.

EJEMPLO 3

Un mes después de la primera inyección aleatoria, controlada con placebo, de doble ciego en todos los 60 pacientes, el movimiento del hombro se había mejorado, pero no hasta valores normales. La dosis más alta de colagenasa (0,58 mg) tendió como la más eficaz (Figura 2). Las puntuaciones de la función fueron 70% de lo normal para el placebo, 73% para 0,145 mg de colagenasa, 81% para 0,29 mg y 83% para 0,58 mg. Las puntuaciones de dolor fueron 66% de lo normal para el placebo y la dosis de 0,145 mg y 74% de lo normal, tanto para la dosis de 0,29 mg como para la de 0,58 mg. Los niveles de la columna alcanzados detrás de la espalda (rotación interna activa) fueron L3 para el placebo y L2 para todas las dosis de colagenasa. El nivel de la columna vertebral normal fue T8. Catorce pacientes requirieron sólo la primera inyección, ya que respondieron a la normalidad después de un mes.

Veintitrés pacientes tuvieron una segunda inyección de etiqueta abierta que consistió en 0,58 mg de colagenasa. Las mejoras en la puntuación de la elevación activa, rotación externa activa, rotación interna activa, elevación pasiva, elevación pasiva en el lado, elevación pasiva a 90 grados, función y dolor fueron significativas ($p < 0,01$) y dramáticas, comenzando en el día uno después de la inyección de etiqueta abierta (Figura 3). Los valores de la línea de base se indican en la Figura 3 en el día 0. Los valores normales están en el eje y. Al mes después de la inyección, todos los parámetros alcanzaron valores normales, basado en los promedios del lado contralateral no afectado. Ligeras mejoras en todos los parámetros se produjeron a lo largo de los meses siguientes de seguimiento. Veinte pacientes continuaron a una tercera inyección de etiqueta abierta de 0,58 mg de colagenasa. Los resultados en todos los parámetros después de un año fueron similares a los que recibieron una segunda inyección como se delinea en la figura 2. Ninguno de estos pacientes se perdieron al seguimiento de los 12 meses.

Los eventos adversos fueron locales y mínimos consistiendo en sensibilidad en el área de la inyección y equimosis del bíceps. Estos se resolvieron bien en de 7-14 días. No hubo eventos adversos inmunes.

DISCUSIÓN

Este estudio ha mostrado que la inyección de colagenasa para la capsulitis adhesiva es un nuevo método para la restauración precoz de movimiento del hombro, la función y la resolución de dolor. La dosis máxima utilizada (0,58 mg) tendió a ser la más eficaz en el estudio controlado. Sin embargo, fue evidente que una corta serie de inyecciones utilizando la dosis de 0,58 mg fue más eficaz en el estudio de etiqueta abierta.

RESULTADOS ADICIONALES

Se observa que el uso de ejemplos separados no pretende dar a entender que son estudios separados y distintos, en lugar de un análisis por separado de los resultados. La invención, por supuesto, también se refiere al uso de las formulaciones de colagenasa de la invención para lograr los resultados descritos en estos resultados. Los resultados de estos estudios también incluyen los datos presentados en las siguientes tablas:

Tabla 1. Promedios \pm desviación estándar para los puntos finales en la línea de base y en la visita de doble ciego de 30 días					
		Placebo (n=15)	2.500 u (n=16)	5.000 u (n=5)	10.000 u (n=14)
Elevación activa (grados)	Hombro tratado en la línea de base	112,9 \pm 21,8	115,0 \pm 16,2	109,1 \pm 21,4	111,1 \pm 20,3
	Hombro contralateral en la línea de base §	168,0 \pm 9,6	162,4 \pm 14,2	170,8 \pm 9,0	165,8 \pm 16,0
	Observación de doble ciego de 30 días	123,2 \pm 23,6	134,1 \pm 22,8	128,3 \pm 19,0	139,0 \pm 22,1
Rotación externa activa (grados)	Hombro tratado en la línea de base	25,2 \pm 15,3	20,9 \pm 17,1	29,7 \pm 18,9	31,3 \pm 14,6
	Hombro contralateral en la línea de base §	81,7 \pm 6,5	73,0 \pm 19,8	78,5 \pm 11,9	74,7 \pm 16,0
	Observación de doble ciego de 30 días	41,4 \pm 17,4	38,2 \pm 20,5	54,8 \pm 14,9	52,0 \pm 16,2
Rotación interna activa (nivel de la espina dorsal) (grados)	Hombro tratado en la línea de base	4,9 \pm 1,8	5,1 \pm 2,4	5,3 \pm 2,4	5,9 \pm 2,8
	Hombro contralateral en la línea de base §	15,3 \pm 3,2	12,9 \pm 4,1	13,8 \pm 4,1	15,4 \pm 2,8
	Observación de doble ciego de 30 días	7,5 \pm 2,6	8,3 \pm 3,6	8,3 \pm 4,0	8,6 \pm 4,0
Elevación pasiva (grados)	Hombro tratado en la línea de base	127,7 \pm 19,5	132,7 \pm 17,7	125,6 \pm 16,3	135,9 \pm 14,4

ES 2 548 516 T3

	Hombro contralateral en la línea de base §	175,2 ± 7,9	173,9 ± 9,0	176,2 ± 6,8	175,6 ± 9,4
	Observación de doble ciego de 30 días	143,3 ± 21,8	147,0 ± 20,6	144,9 ± 16,4	150,3 ± 21,4
Rotación externa pasiva (grados)	Hombro tratado en la línea de base	32,8 ± 32,3	23,3 ± 13,5	29,5 ± 14,8	26,7 ± 18,9
	Hombro contralateral en la línea de base §	89,6 ± 1,4	80,3 ± 17,1	87,9 ± 5,8	85,8 ± 9,3
	Observación de doble ciego de 30 días	47,3 ± 19,8	46,6 ± 22,9	56,5 ± 22,2	58,17 ± 22,0
Elevación externa pasiva @ 90° (grados)	Hombro tratado en la línea de base	68,0 ± 16,1	70,3 ± 14,5	67,0 ± 18,1	72,3 ± 13,2
	Hombro contralateral en la línea de base §	102,1 ± 5,1	99,6 ± 15,4	110,7 ± 12,6	102,3 ± 7,6
	Observación de doble ciego de 30 días	83,3 ± 13,6	82,1 ± 13,5	88,7 ± 11,8	88,9 ± 10,1
Puntuación de la función (escala 0-60)	Hombro tratado en la línea de base	31,2 ± 9,3	32,0 ± 7,1	32,9 ± 7,5	31,9 ± 6,8
	Hombro contralateral en la línea de base §	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0	60,0 ± 0,0
	Observación de doble ciego de 30 días	42,4 ± 12,4	44,2 ± 9,8	49,3 ± 8,8	49,7 ± 7,5
Puntuación del dolor(escala 0-5)	Hombro tratado en la línea de base	2,0 ± 0,8	1,9 ± 0,9	1,9 ± 0,8	2,3 ± 1,0
	Hombro contralateral en la línea de base §	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0
	Observación de doble ciego de 30 días	3,3 ± 0,9	3,8 ± 0,9	3,9 ± 0,9	3,5 ± 0,9

§ Para el hombro contralateral en la línea de base: n=12, 10, 12, y 12 para, respectivamente, los tratamientos de placebo, 2.500 unidades, 5.000 unidades, y 10.000 unidades.

Tabla 2. Promedios ± desviación estándar para los puntos finales en la visita de los 30 días después del primer y segundo tratamiento de etiqueta abierta

	Tratamiento de etiqueta abierta de 10.000 u	Grupo aleatorio			
		Placebo	2.500 u	5.000 u	10.000 u
Elevación activa (grados)	Primero §	143,6 ± 24,5	146,8 ± 15,5	143,2 ± 18,8	148,8 ± 13,2
	Segundo ‡	141,7 ± 18,3	144,1 ± 12,7	132,5 ± 8,7	153,2 ± 4,3
Rotación externa activa (grados)	Primero §	60,2 ± 20,1	46,8 ± 17,1	64,8 ± 18,7	54,8 § 14,7
	Segundo ‡	62,6 ± 19,2	47,1 ± 16,6	61,3 ± 12,2	62,8 ± 13,7
Rotación interna activa (nivel de la espina dorsal) (grados)	Primero §	10,2 ± 3,6	9,2 ± 5,2	9,8 ± 4,2	10,7 ± 4,9
	Segundo ‡	10,4 ± 4,5	8,4 ± 3,6	12,0 ± 7,6	9,2 ± 2,3
Elevación pasiva (grados)	Primero §	156,7 ± 22,7	154,3 ± 16,1	156,1 ± 19,8	158,1 ± 12,6
	Segundo ‡	158,7 ‡ 16,5	152,9 ± 14,4	167,0 ± 9,5	164,8 ± 8,5
Rotación externa pasiva (grados)	Primero §	69,5 § 22,1	56,9 ± 24,7	68,9 ± 20,5	60,9 ± 8,5
	Segundo ‡	74,0 ± 22,2	53,9 ± 22,5	64,0 ± 16,8	62,3 ± 7,7
Elevación externa pasiva @ 90° (grados)	Primero §	93,7 ± 15,9	86,5 ± 9,7	96,6 ± 9,9	93,4 ± 14,0
	Segundo ‡	95,7 ± 16,4	85,7 ± 8,4	101,8 ± 7,9	90,7 ± 5,6

ES 2 548 516 T3

Puntuación de función (escala de 0 a 60)	Primero §	31,4 ± 9,1	51,2 ± 6,3	51,2 ± 8,5	52,4 ± 7,0
	Segundo ‡	52,6 ± 9,9	53,4 ± 3,8	52,0 ± 10,8	57,7 ± 2,7
Puntuación de dolor (escala de 0 a 5)	Primero §	3,9 ± 1,0	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,9
	Segundo ‡	3,7 ± 1,0	4,1 ± 0,7	4,0 ± 0,8	4,3 ± 0,5

§ Para el primer tratamiento de etiqueta abierta, n = 13, 12, 9 y 10 para, respectivamente, los tratamientos de placebo, 2.500 u, 5.000 u y 10.000 u, excepto para la elevación activa y la elevación pasiva, para las que n = 9 para el grupo de 5.000 u.
‡ Para el segundo tratamiento de etiqueta abierta, n = 7, 7, 4 y 6 para, respectivamente, los tratamientos de placebo, 2.500 u, 5.000 u y 10.000 u

Tabla 3. Promedios del cambio del hombro contralateral desde la línea de base para los puntos finales en la visita de los 30 días después del primer y segundo tratamiento de etiqueta abierta

	Tratamiento de etiqueta abierta de 10.000 u	Grupo aleatorio			
		Placebo	2.500 u	5.000 u	10.000 u
Elevación activa (grados)	Primero §	-13,9	-18,1	-24,1	-12,4
	Segundo ‡	-13,5	-15,2	-10,0	-9,0
Rotación externa activa (grados)	Primero §	-15,6	-32,1	-9,6	-15,6
	Segundo ‡	-15,5	-26,8	-18,0	-6,8
Rotación interna activa (nivel de la espina dorsal) (grados)	Primero §	-3,7	-3,0	-3,3	-5,4
	Segundo ‡	-3,3	-4,6	-1,0	-5,6
Elevación pasiva (grados)	Primero §	-7,8	-21,5	-14,1	-17,3
	Segundo ‡	-5,0	-19,2	-7,0	-9,6
Rotación externa pasiva (grados)	Primero §	-11,0	-28,1	-16,4	-23,3
	Segundo ‡	-2,5	-21,0	-18,0	-20,2
Elevación externa pasiva @ 90° (grados)	Primero §	-1,9	-11,6	-14,1	-6,0
	Segundo ‡	0,5	-11,2	-16,0	-6,6
Puntuación de la función (escala de 0 a 60)	Primero §	-4,6	-9,5	-5,4	-8,1
	Segundo ‡	-3,0	-7,0	-2,7	-2,6
Puntuación del dolor (escala de 0 a 5)	Primero §	-0,8	-0,8	-0,9	-0,9
	Segundo ‡	-0,8	-0,6	-0,7	-0,8

§ Para el primer tratamiento de etiqueta abierta, n = 10, 8, 8 y 8 para, respectivamente, los tratamientos de placebo, 2.500 u, 5.000 u y 10.000 u.
‡ Para el segundo tratamiento de etiqueta abierta, n = 4, 5, 3 y 5 para, respectivamente, los tratamientos de placebo, 2.500 u, 5.000 u y 10.000 u

Tabla 4. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio

Elevación activa

Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo

Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	6,7		9,0		12,27	
1	2.500	16	12,5	1,00	19,5	0,15	19,13	0,19
1	5.000	15	0,0	1,00	22,0	0,30	18,73	0,25
1	10.000	14	14,3	0,60	26,0	0,02	27,79	0,02

Fase del estudio de etiqueta abierta

2	10.000	45			35,0		33,98	
3	10.000	24			42,0		39,08	
4	10.000	3			17,0		28,33	
5	10.000	2			17,5		17,50	

Tabla 5. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio

Elevación pasiva

--	--	--	--	--	--	--	--	--

ES 2 548 516 T3

Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	26,7		15,0		15,67	
1	2.500	16	31,3	1,00	17,5	0,77	14,31	0,79
1	5,000	15	20,0	1,00	20,0	0,87	19,27	0,53
1	10.000	14	28,6	1,00	16,5	0,66	14,43	0,83
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			30,0		27,56	
3	10.000	24			35,5		31,00	
4	10.000	3			17,0		25,67	
5	10.000	2			20,5		20,50	

Tabla 6. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Rotación externa activa en lateral								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	a	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	46,7		10,0		16,20	16,20
1	2.500	16	37,5	0,72	19,0	0,62	17,25	0,80
1	5,000	15	73,3	0,26	27,0	0,12	25,13	0,08
1	10.000	14	71,4	0,26	18,5	0,41	20,71	0,44
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			28,0		30,55	
3	10.000	24			34,0		36,79	
4	10.000	3			36,0		36,33	
5	10.000	2			30,5		30,50	

Tabla 7. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Rotación externa pasiva en lateral								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	60,0		7,0		14,47	
1	2.500	16	36,3	1,00	20,5	0,28	23,31	0,27
1	5,000	15	66,7	1,00	26,0	0,13	27,00	0,11
1	10.000	14	71,4	0,70	31,5	0,05	32,00	0,03
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			34,5		35,80	
3	10.000	24			31,5		35,54	
4	10.000	3			21,0		23,33	
5	10.000	2			19,5		19,50	

Tabla 8. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Rotación interna a nivel de la espina dorsal								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de	Dosis en	n	Tasa de	Valor de p	Mediana	Valor de p	Mediana	Valor de p

ES 2 548 516 T3

tratamiento	aumento		éxito definida por el protocolo (%)	frente al placebo	(grados)	frente al placebo	(grados)	frente al placebo
1	0 (placebo)	15	26,7		3,0		2,67	
1	2.500	16	50,0	0,27	4,0	0,56	3,13	0,60
1	5,000	15	40,0	0,70	2,0	0,88	3,07	0,66
1	10.000	14	42,9	0,45	2,0	0,88	2,64	0,98
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			5,0		5,16	
3	10.000	24			5,0		5,50	
4	10.000	3			4,0		6,33	
5	10.000	2			3,5		3,50	

Tabla 9. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Rotación externa pasiva a 90°								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo	Mediana (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	46,7		15,0		15,33	
1	2.500	16	37,5	0,72	14,5	0,83	11,75	0,53
1	5,000	15	66,7	0,46	20,0	0,22	21,67	0,30
1	10.000	14	57,1	0,72	15,0	0,73	16,57	0,82
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			21,0		23,80	
3	10.000	24			20,0		23,17	
4	10.000	3			15,0		20,33	
5	10.000	2			15,0		15,00	

Tabla 10. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Fuerza								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	100,0		0		0	
1	2.500	16	100,0		0	1,00	0	
1	5,000	15	100,0		0	0,18	0,33	0,16
1	10.000	14	100,0		0	0,16	-0,43	0,16
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			0		-0,05	
3	10.000	24			0		-0,08	
4	10.000	3			0		0	
5	10.000	2			0		0	

Tabla 11. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Estabilidad								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo

ES 2 548 516 T3

			protocolo (%)					
1	0 (placebo)	15	100,0		0		0	
1	2.500	16	100,0		0	1,00	0	
1	5,000	15	100,0		0	1,00	0	
1	10.000	14	100,0		0	0,34	-0,21	0,31
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			0		-0,07	
3	10.000	24			0		0	
4	10.000	3			0		0	
5	10.000	2			0		0	

Tabla 12. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Función								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	26,7		10,0		11,20	
1	2.500	16	25,0	1,00	13,0	0,72	12,19	0,73
1	5,000	15	46,7	0,45	18,0	0,17	16,40	0,11
1	10.000	14	42,9	0,45	19,0	0,06	17,79	0,04
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			22,0		20,50	
3	10.000	24			25,5		22,88	
4	10.000	3			26,0		23,67	
5	10.000	2			20,5		20,50	

Tabla 13. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Dolor								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	86,7		1,0		1,33	
1	2.500	16	87,5	1,00	1,0	0,65	1,44	0,69
1	5,000	15	93,3	1,00	2,0	0,05	2,00	0,05
1	10.000	14	85,7	1,00	1,0	0,78	1,21	0,75
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000	44			2,0		2,16	
3	10.000	24			2,0		2,13	
4	10.000	3			4,0		3,00	
5	10.000	2			2,5		2,50	

Tabla 14. Cambio desde la línea de base (excepto la tasa de éxito) en la visita de los 30 días del estudio								
Satisfacción								
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo								
Ciclo de tratamiento	Dosis en aumento	n	Tasa de éxito definida por el protocolo (%)	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo	Mediana	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	15	53,3		53,3			
1	2.500	16	68,8	0,47				

ES 2 548 516 T3

1	5,000	15	66,7	0,71				
1	10.000	14	78,6	0,25				
Fase del estudio de etiqueta abierta								
2	10.000							
3	10.000							
4	10.000							
5	10.000							

Tabla 15. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Elevación activa				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	28,3	< 0,0001
2	2.500	12	32,4	< 0,0001
2	5.000	10	33,6	0,0007
2	10.000	10	43,6	< 0,0001
3	0 (placebo)	7	34,3	0,0008
3	2.500	7	34,1	0,0023
3	5.000	4	43,9	0,0089
3	10.000	6	47,3	0,0002

Tabla 16. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Elevación pasiva				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	29,2	0,0001
2	2.500	12	23,9	0,0002
2	5.000	10	30,4	0,0022
2	10.000	10	26,9	0,0002
3	0 (placebo)	7	32,7	0,0008
3	2.500	7	25,7	0,0125
3	5.000	4	33,3	0,0078
3	10.000	6	33,6	0,0020

Tabla 17. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Rotación externa activa en lateral				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	35,2	< 0,0001
2	2.500	12	29,0	< 0,0001
2	5.000	9	29,8	0,0035
2	10.000	10	27,0	0,0014
3	0 (placebo)	7	38,2	0,0004
3	2.500	7	37,1	0,002
3	5.000	4	33,7	0,0230
3	10.000	6	36,6	0,0015

Tabla 18. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Rotación externa pasiva en lateral				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	39,6	< 0,0001
2	2.500	12	31,3	0,0005
2	5.000	9	32,6	0,0008
2	10.000	10	39,1	0,0007
3	0 (placebo)	7	41,1	0,0064

ES 2 548 516 T3

3	2.500	7	26,9	0,0064
3	5.000	4	32,2	0,0259
3	10.000	6	41,3	0,0030

Tabla 19. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Rotación interna al nivel de la espina dorsal				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	5,2	< 0,0001
2	2.500	12	4,3	0,0043
2	5.000	9	5,7	0,0013
2	10.000	10	5,7	0,0010
3	0 (placebo)	7	5,0	0,0067
3	2.500	7	4,7	0,0080
3	5.000	14	8,8	0,0635
3	10.000	6	4,8	0,0081

Tabla 20. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Rotación externa pasiva a 90°				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	26,4	< 0,0001
2	2.500	12	17,3	0,0056
2	5.000	9	28,8	0,0012
2	10.000	10	23,7	0,0060
3	0 (placebo)	7	30,4	0,0030
3	2.500	7	16,0	0,0491
3	5.000	4	29,2	0,0157
3	10.000	6	19,0	0,0058

Tabla 21. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Fuerza				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	0	
2	2.500	12	-0,3	0,3388
2	5.000	9	0,2	0,3466
2	10.000	10	0	
3	0 (placebo)	7	0	
3	2.500	7	-0,3	0,3559
3	5.000	4	0	
3	10.000	6	0	

Tabla 22. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Estabilidad				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base	Valor de p
2	0 (placebo)	13	0	
2	2.500	12	-0,3	0,3388
2	5.000	9	0	
2	10.000	10	0	
3	0 (placebo)	7	0	
3	2.500	7	0	
3	5.000	4	0	
3	10.000	6	0	

Tabla 23. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Función				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	20,66	< 0,0001
2	2.500	12	21,0	< 0,0001
2	5.000	9	18,4	0,0006
2	10.000	10	21,6	< 0,0001
3	0 (placebo)	7	22,7	0,0037
3	2.500	7	23,1	< 0,0001
3	5.000	4	15,8	0,1151
3	10.000	6	27,5	0,0002

Tabla 24. Cambio desde la línea de base a la fase de etiqueta abierta en la visita de los 30 días del estudio				
Dolor				
Fase del estudio de etiqueta abierta				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base (grados)	Valor de p
2	0 (placebo)	13	2	< 0,0001
2	2.500	12	2,3	< 0,0001
2	5.000	9	2,4	< 0,0001
2	10.000	10	1,9	0,0007
3	0 (placebo)	7	1,9	0,0004
3	2.500	7	2,3	0,0007
3	5.000	4	2,0	0,0917
3	10.000	6	2,3	0,0001

Tabla 25. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Elevación activa				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	-35,6	
1	2.500	10	-33,8	0,8269
1	5.000	12	-38,0	0,7652
1	10.000	12	-26,9	0,3834
Fase del estudio de etiqueta abierta				Límite inferior de 90% del IC de un lado
2	0 (placebo)	10	-13,9	-20,9
2	2.500	8	-18,1	-24,2
2	5.000	8	-24,1	-29,6
2	10.000	8	-12,4	-18,5
3	0 (placebo)	14	-13,5	-25,5
3	2.500	5	-15,2	-20,7
3	5.000	3	-10,0	-10,0
3	10.000	5	-9,0	-20,4

Tabla 26. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Elevación pasiva				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	-24,4	
1	2.500	10	-30,6	0,3050
1	5.000	12	-26,8	0,6892
1	10.000	12	-25,3	0,9127
Fase del estudio de etiqueta abierta				

ES 2 548 516 T3

				Límite inferior de 90% del IC de un lado
2	0 (placebo)	10	-7,8	-11,9
2	2.500	8	-21,5	-27,7
2	5.000	8	-14,1	-20,2
2	10.000	8	-17,3	-22,9
3	0 (placebo)	14	-5,0	-12,9
3	2.500	5	-19,2	-24,2
3	5.000	3	-7,0	-15,2
3	10.000	5	-9,6	-18,4

Tabla 27. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Rotación externa activa lateral				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	-35,8	
1	2.500	10	-40,8	0,5358
1	5.000	12	-20,0	0,0120
1	10.000	12	-19,8	0,0255
Fase del estudio de etiqueta abierta				
				Límite inferior de 90% de IC de un lado
2	0 (placebo)	10	-15,6	-21,8
2	2.500	8	-32,1	-39,2
2	5.000	7	-9,6	-13,7
2	10.000	8	-15,6	-23,3
3	0 (placebo)	14	-15,5	-29,9
3	2.500	5	-26,8	-42,1
3	5.000	3	-18,0	-24,6
3	10.000	5	-6,8	-12,7

Tabla 28. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Rotación externa pasiva lateral				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	-35,7	
1	2.500	10	-37,0	0,8546
1	5.000	12	-27,5	0,2663
1	10.000	12	-26,3	0,2017
Fase del estudio de etiqueta abierta				
				Límite inferior de 90% de IC de un lado
2	0 (placebo)	10	-11,0	-16,9
2	2.500	8	-28,1	-37,3
2	5.000	7	-16,4	-25,5
2	10.000	8	-23,3	-30,8
3	0 (placebo)	4	-2,5	-10,3
3	2.500	5	-21,0	-32,2
3	5.000	3	-18,0	-24,6
3	10.000	5	-20,2	-27,8

Tabla 29. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Rotación interna al nivel de la espina dorsal				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	-6,9	
1	2.500	10	-5,8	0,4766

ES 2 548 516 T3

1	5.000	12	-4,5	0,0917
1	10.000	12	-7,3	0,7881
Fase del estudio de etiqueta abierta				
				Límite inferior de 90% de IC de un lado
2	0 (placebo)	10	-3,7	-5,9
2	2.500	8	-3,0	-5,7
2	5.000	7	-3,3	-4,8
2	10.000	8	-5,4	-7,5
3	0 (placebo)	4	-3,3	-6,6
3	2.500	5	-4,6	-7,1
3	5.000	3	-1,0	-2,1
3	10.000	5	-5,6	-7,5

Tabla 30. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Rotación externa pasiva a 90°				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	-16,2	
1	2.500	10	-22,1	0,4676
1	5.000	12	-20,9	0,4260
1	10.000	12	-13,6	0,6256
Fase del estudio de etiqueta abierta				
				Límite inferior de 90% de IC de un lado
2	0 (placebo)	10	-1,9	-5,7
2	2.500	8	-11,6	-20,5
2	5.000	7	-14,1	-19,6
2	10.000	8	-6,0	-13,2
3	0 (placebo)	4	-0,5	-6,2
3	2.500	5	-11,2	-21,9
3	5.000	3	-16	-27,3
3	10.000	5	-6,6	-14,6

Tabla 31. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Fuerza				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	0	
1	2.500	10	0	
1	5.000	12	0	
1	10.000	12	-0,5	0,1775
Fase del estudio de etiqueta abierta				
				Límite inferior de 90% de IC de un lado
2	0 (placebo)	10	0	0
2	2.500	8	0	0
2	5.000	7	0	0
2	10.000	8	0	0
3	0 (placebo)	4	0	0
3	2.500	5	-0,4	-1,0
3	5.000	3	0	0
3	10.000	5	10	0

Tabla 32. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Estabilidad				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de	Brazo del tratamiento	n	Promedio del cambio desde la línea de	Valor de p frente al

ES 2 548 516 T3

tratamiento	aleatorio		base contralateral (grados)	placebo
1	0 (placebo)	12	0	
1	2.500	10	0	
1	5.000	12	0	
1	10.000	12	-0,3	0,3282
Fase del estudio de etiqueta abierta				
				Límite inferior de 90% de IC de un lado
2	0 (placebo)	10	0	0
2	2.500	8	0	0
2	5.000	7	0	0
2	10.000	8	0	0
3	0 (placebo)	4	0	0
3	2.500	5	0	0
3	5.000	3	0	0
3	10.000	5	0	0

Tabla 33. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Función				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	-14,9	
1	2.500	10	-16,3	0,7725
1	5.000	12	-7,3	0,0546
1	10.000	12	-10,8	0,1775
Fase del estudio de etiqueta abierta				
				Límite inferior del 90% de IC de un lado
2	0 (placebo)	10	-4,6	-7,1
2	2.500	8	-9,5	-12,4
2	5.000	7	-5,4	-8,7
2	10.000	8	-8,1	-11,9
3	0 (placebo)	4	-3,0	-4,8
3	2.500	5	-7,0	-9,9
3	5.000	3	-2,7	-4,9
3	10.000	5	-2,6	-4,6

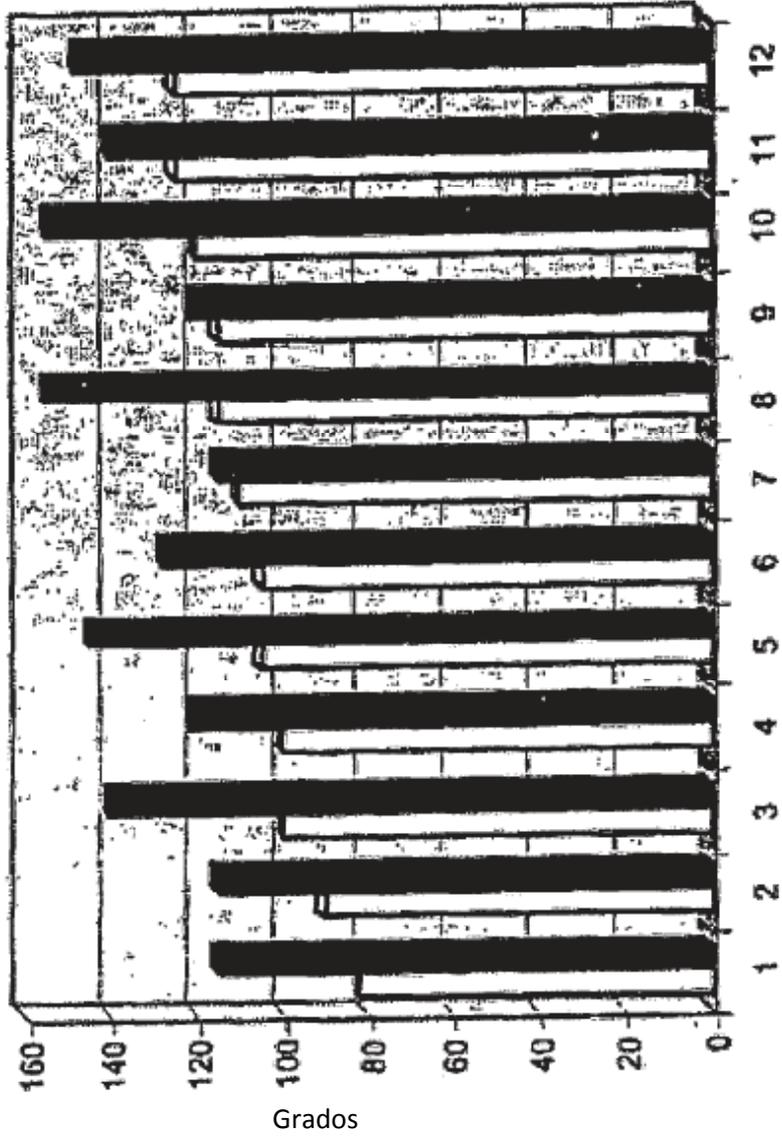
Tabla 34. Cambio desde la línea de base del hombro contralateral en la visita de los 30 días del estudio				
Dolor				
Fase del estudio de doble ciego controlado con placebo				
Ciclo de tratamiento	Brazo del tratamiento aleatorio	n	Promedio del cambio desde la línea de base contralateral (grados)	Valor de p frente al placebo
1	0 (placebo)	12	-1,5	
1	2.500	10	-1,8	0,4508
1	5.000	12	-0,8	0,0580
1	10.000	12	-1,5	1,0000
Fase del estudio de etiqueta abierta				
				Límite inferior de 90% del IC de un lado
2	0 (placebo)	10	-0,8	-1,1
2	2.500	8	-0,8	-1,0
2	5.000	7	-0,9	-1,1
2	10.000	8	-0,9	-1,4
3	0 (placebo)	4	-0,8	-1,2
3	2.500	5	-0,6	-1,0
3	5.000	3	-0,7	-1,3
3	10.000	5	-0,8	-1,1

REIVINDICACIONES:

- 5 1. El uso de la colagenasa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la capsulitis adhesiva en un ser humano con necesidad de dicho tratamiento, en donde dicha composición se administra a adhesiones de colágeno en el hombro en donde la colagenasa se deriva del *Clostridium histolyticum*, y en donde al menos dos inyecciones de al menos 700 unidades SRC de colagenasa se administran de 4 a 6 semanas.
2. El uso según la reivindicación 1, en donde cada inyección de colagenasa está en un volumen de 0,5 ml o menos.
- 10 3. El uso según la reivindicación 1, o la reivindicación 2, en donde la colagenasa comprende colagenasa I y colagenasa II.
- 15 4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente se caracteriza por una elevación hacia adelante activa de solamente 90 grados y una rotación externa activa de menos de 50 grados.
5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde después de un mes de recibir al menos una administración de colagenasa, el paciente consigue una rotación externa activa mayor de 15°, comparada con la de la línea de base.
- 20 6. La colagenasa, para uso en el tratamiento de la capsulitis adhesiva en un ser humano, en donde dicha colagenasa se administra a adhesiones de colágeno en el hombro, en donde la colagenasa se deriva del *Clostridium histolyticum*, y en donde al menos dos inyecciones de al menos 700 unidades SRC de colagenasa se administran de 4 a 6 semanas.
- 25 7. La colagenasa, para uso según la reivindicación 6, en donde:
- a) cada inyección de colagenasa está en un volumen de 0,5 ml o menos; y/o
 - b) la colagenasa comprende colagenasa I y colagenasa II.
- 30 8. La colagenasa, para uso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el paciente se caracteriza por una elevación activa hacia adelante de solamente 90 grados y una rotación externa activa de menos de 50 grados.
- 35 9. La colagenasa, para uso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde después de un mes de recibir al menos una administración de colagenasa, el paciente consigue una rotación externa activa mayor de 15°, comparada con la línea de base.

Elevación activa después de la 3ª inyección

línea de base ■ 1 mes



Número del paciente

FIG. 1

Promedios del movimiento normal del hombro frente a los grupos de dosis de colagenasa
(un mes después de la primera inyección aleatoria controlada con placebo)

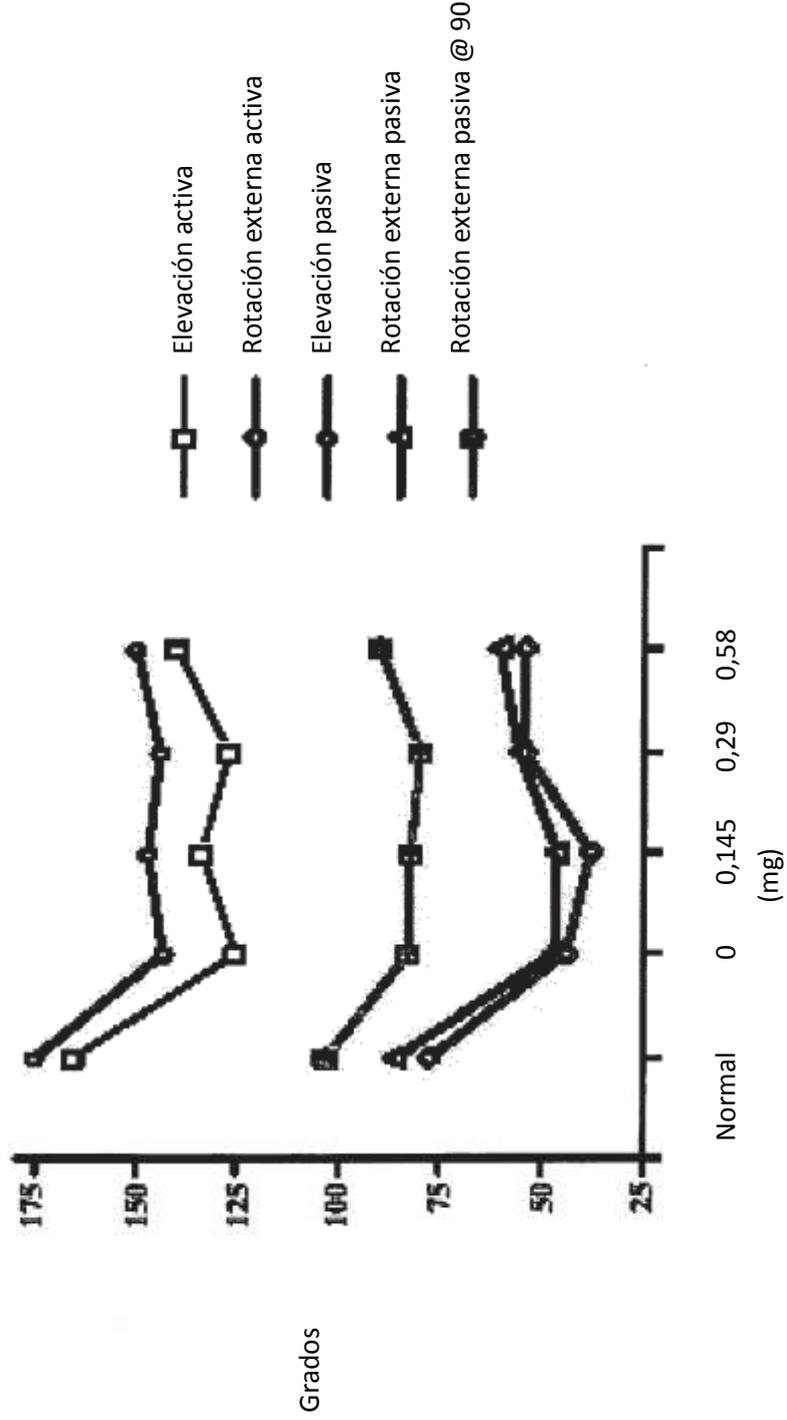
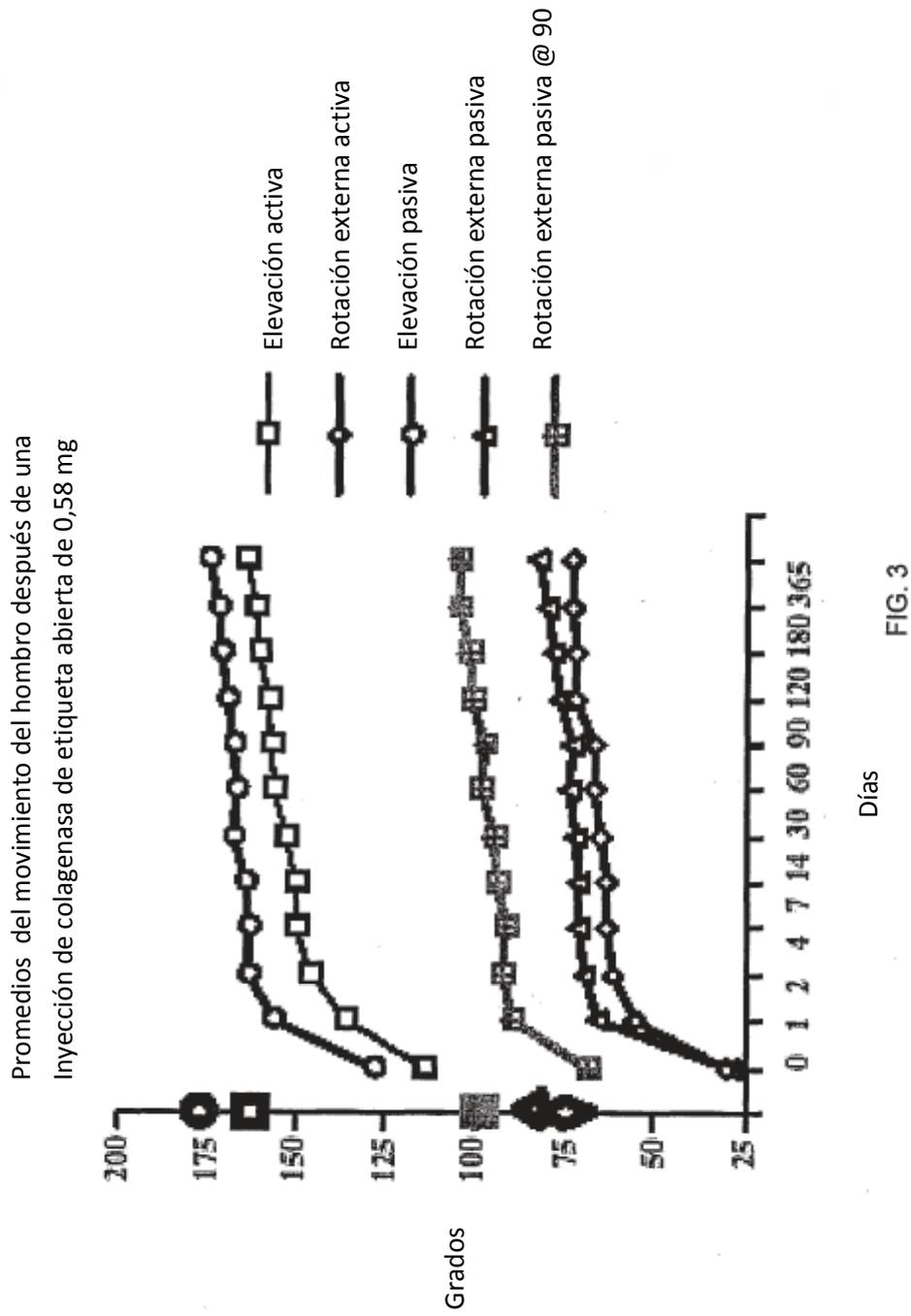


FIG. 2



Hombro 101

Promedio del cambio de la elevación activa (grados) desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.

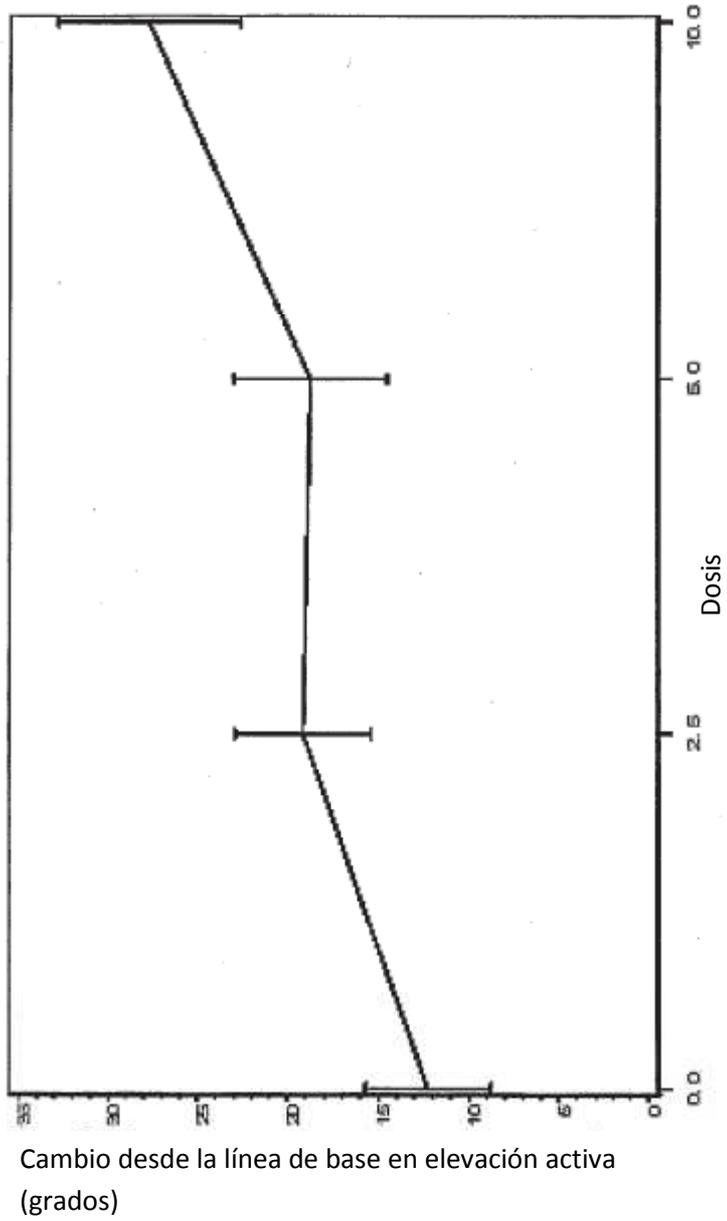


FIG. 4A

Hombro 101
Proporciones de sujetos "exitosos" según los criterios
de éxito definidos en el protocolo
Elevación activa (grados) a los 30 días

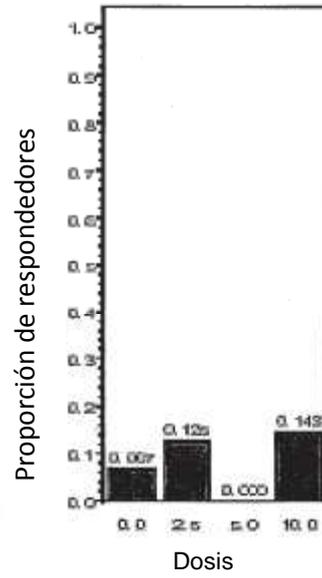
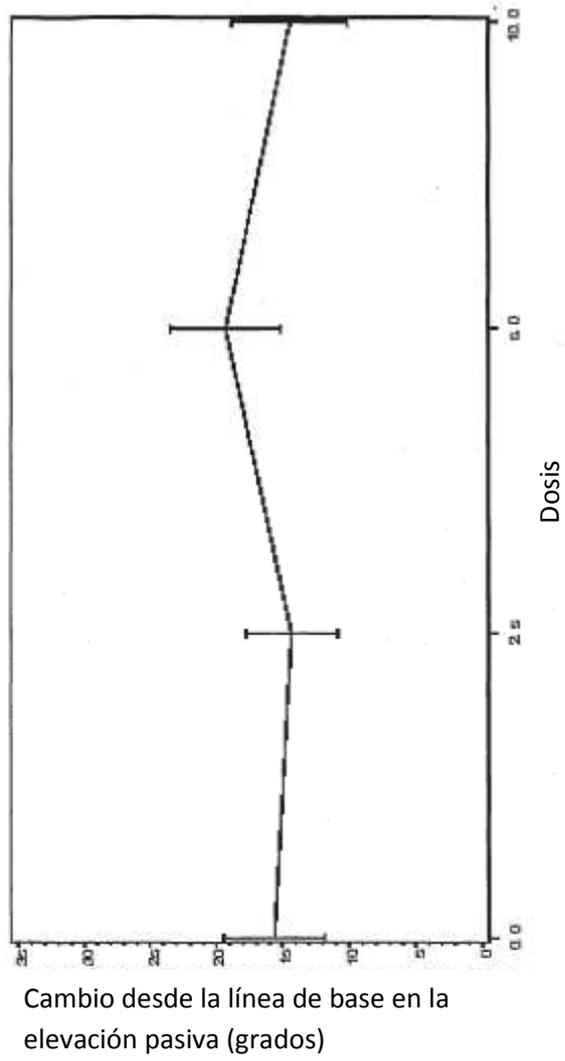


FIG. 4B

Hombro 101

Promedio del cambio de la elevación pasiva (grados) desde la línea de base a la visita de I estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.



4C

Hombro 101

Proporción de sujetos "exitosos" según los criterios de éxito definidos en el protocolo

Elevación activa (grados) a los 30 días

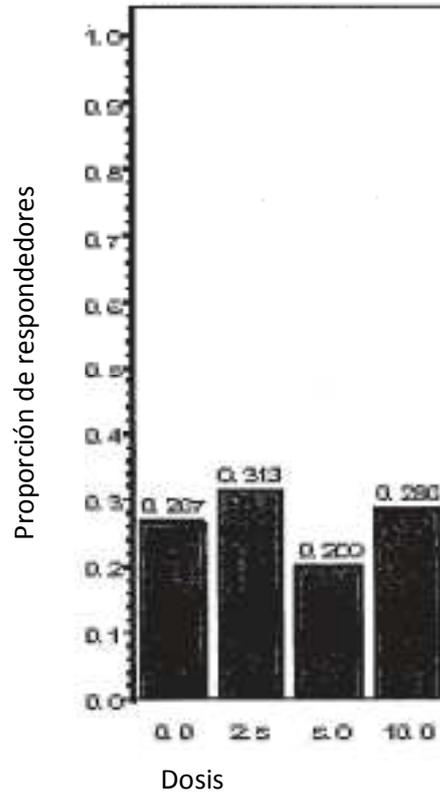


FIG.4D

Hombro 101

Promedio del cambio de la rotación externa activa (grados) desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.

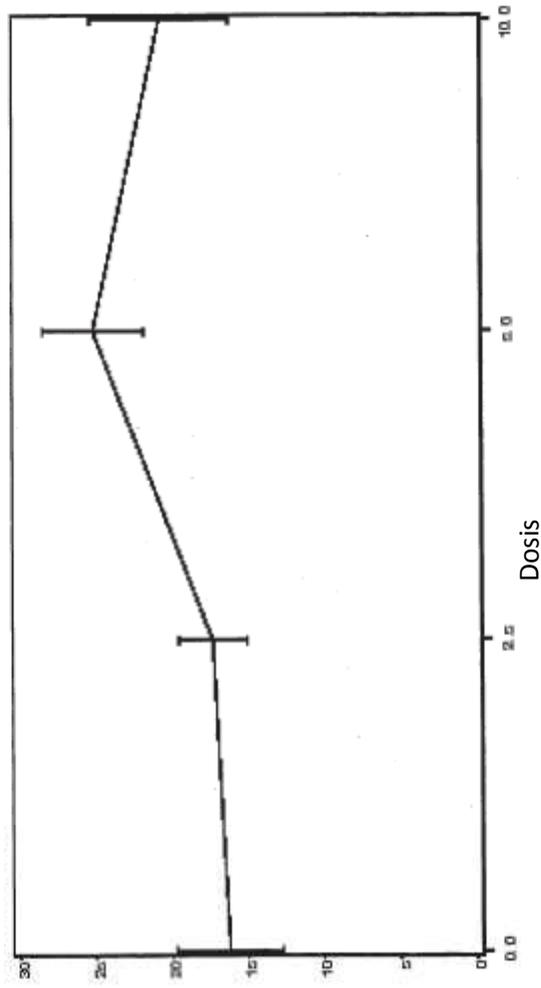


FIG. 4E

Hombro 101

Proporción de sujetos "exitosos" según el criterio de éxito
definido en el protocolo

Rotación externa activa en el lateral (grados) a los 30 días

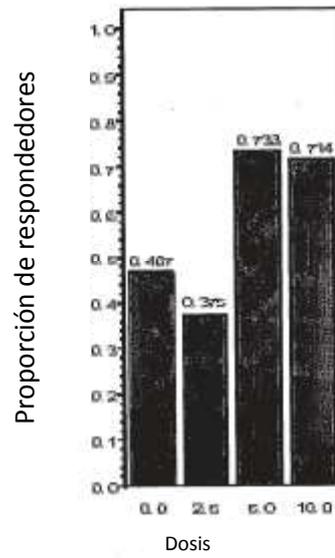


FIG 4F

Hombro 101

Promedio del cambio de la rotación externa pasiva (grados) desde la línea de base a la visita de 30 días del estudio en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.

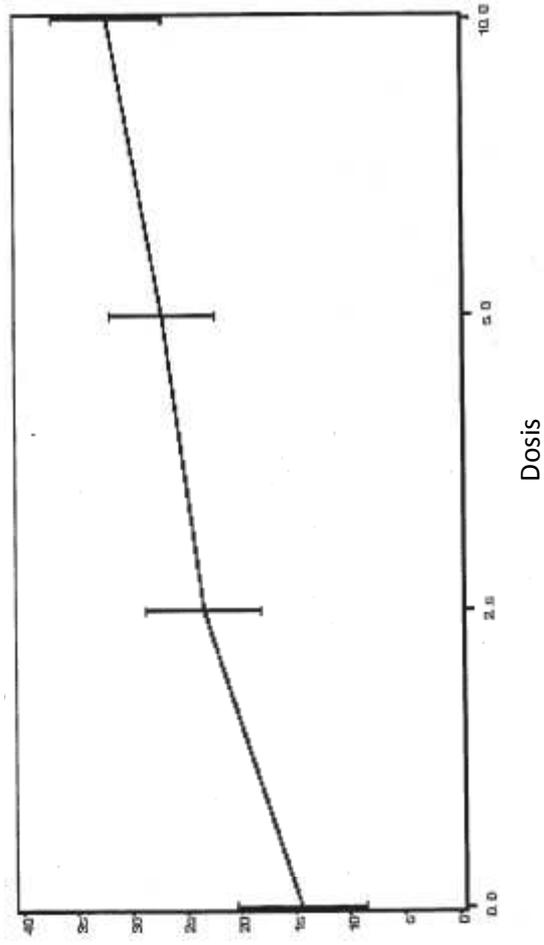
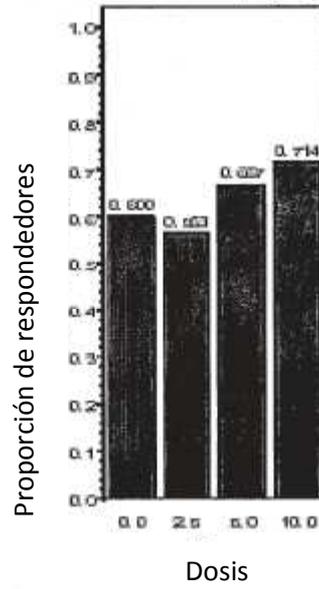


FIG.4G

Hombro 101

Proporción de sujetos "exitosos" según el criterio de éxito definido en el protocolo
Rotación externa pasiva en el lateral (grados) a los 30 días



4H

Hombro 101

Promedio del cambio de la rotación interna pasiva (grados) desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.

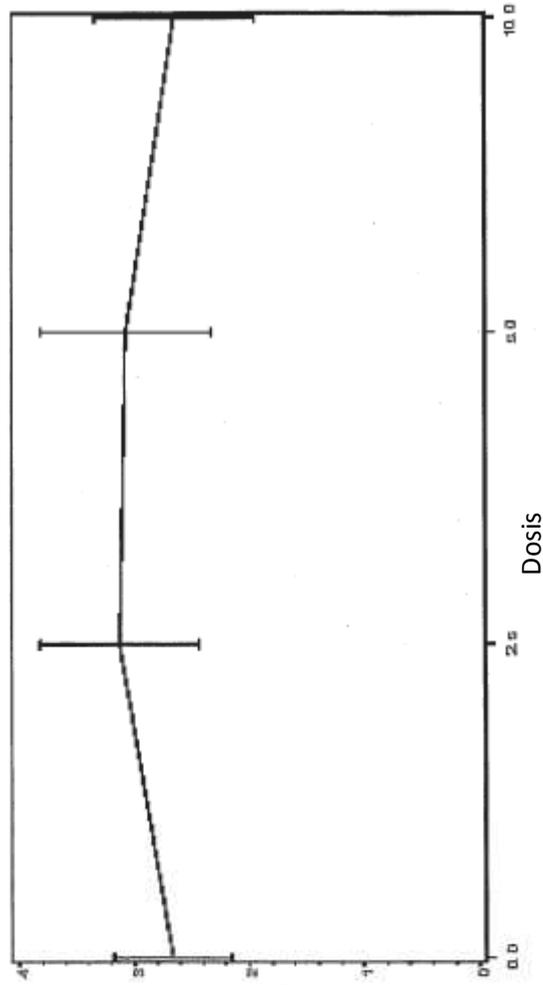


FIG. 4I

Hombro 101

Proporción de sujetos "exitosos" según el criterio de éxito
definido en el protocolo

Rotación interna pasiva (grados) a los 30 días

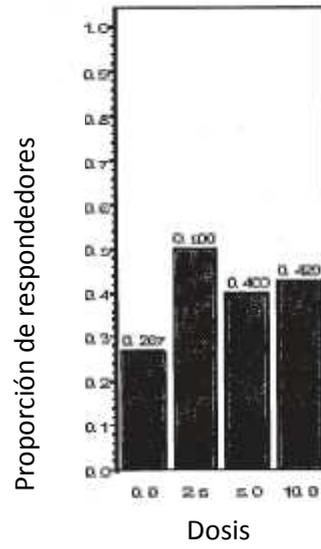


FIG. 4J

Hombro 101

Promedio del cambio de la rotación externa pasiva a90 grados desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.

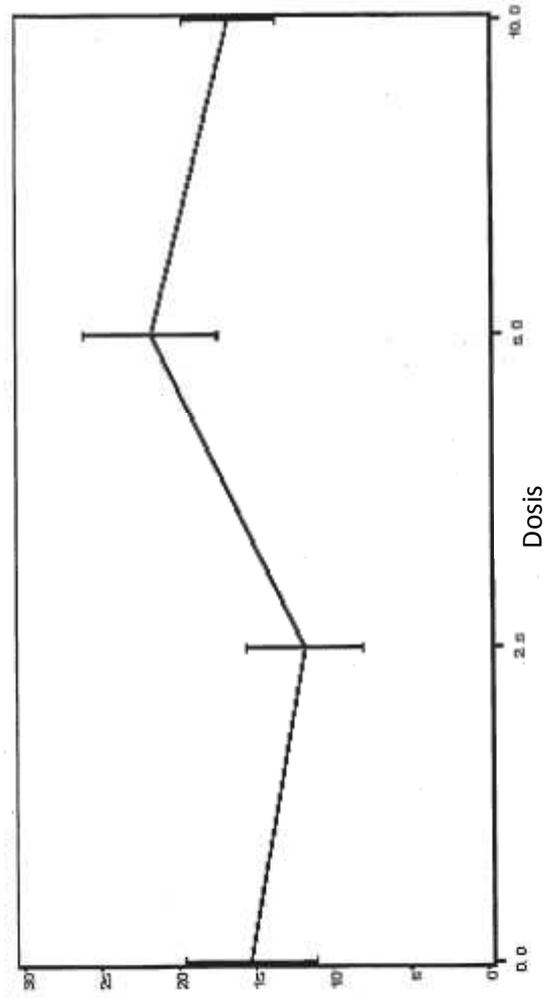


FIG. 4K

Hombro 101

Proporción de sujetos "exitosos" según el criterio de éxito
definido en el protocolo

Rotación externa positiva en 90 grados a los 30 días

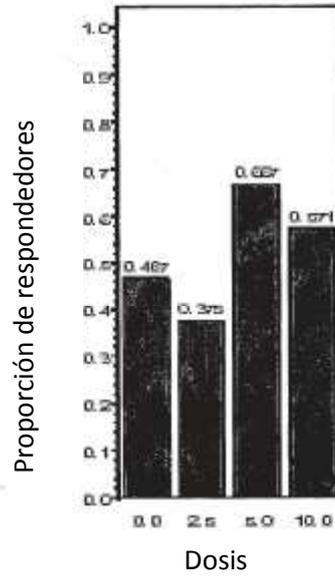


FIG. 4L

Hombro 101

Promedio del cambio de fuerza desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.

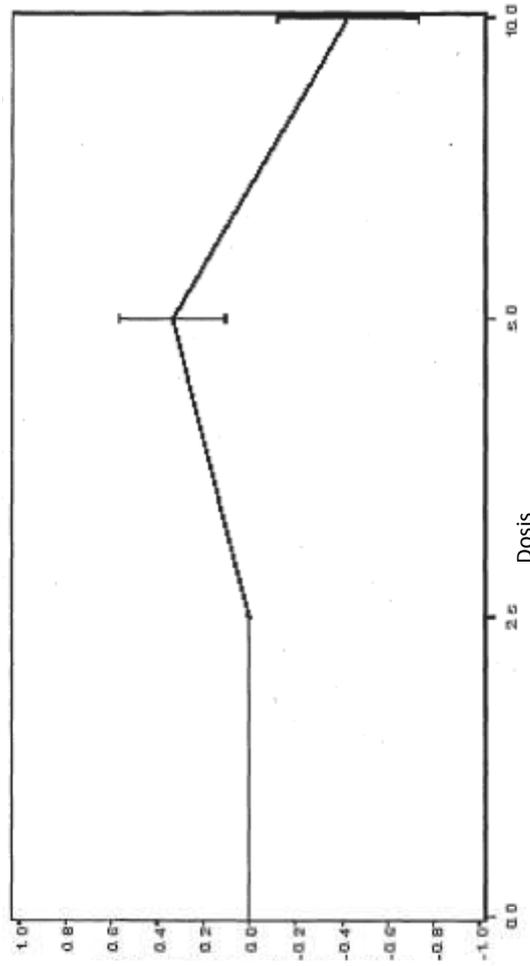


FIG. 4M

Cambio de la línea de base en la fuerza

Hombro 101
Proporción de sujetos "exitosos" según el criterio de éxito
definido en el protocolo
Fuerza a los 30 días



FIG. 4N

Hombro 101

Promedio del cambio de estabilidad desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.

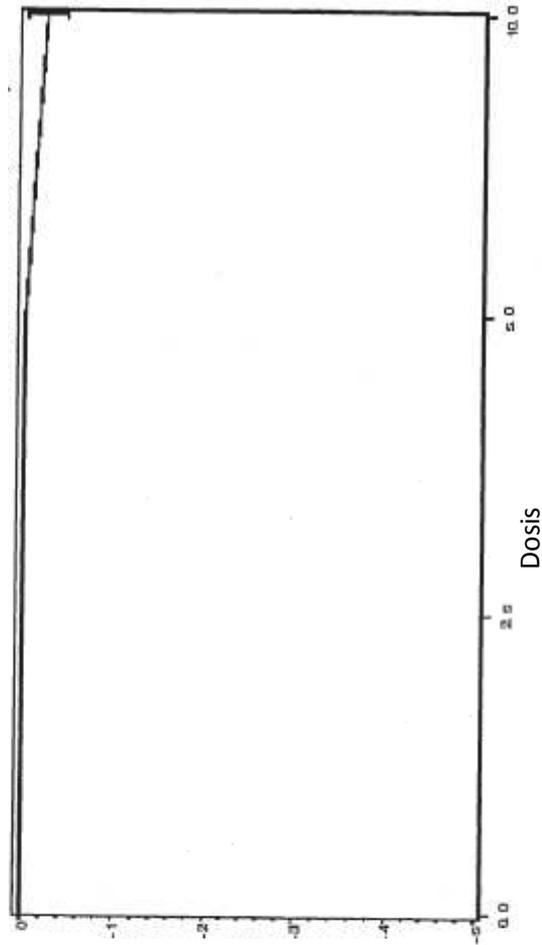


FIG. 40

Cambio de la línea de base en la estabilidad

Hombro 101
Proporción de sujetos “exitosos” según el criterio de
éxito definido en el protocolo
Estabilidad a los 30 días

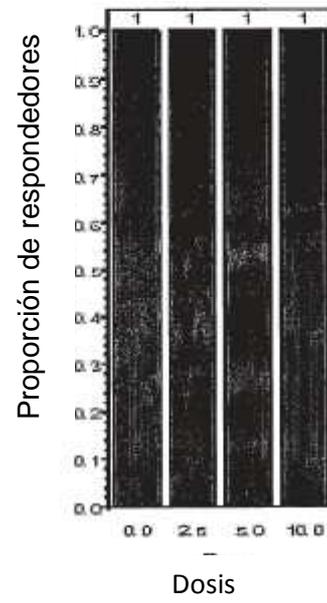


FIG. 4P

Hombro 101

Promedio del cambio de la función desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.

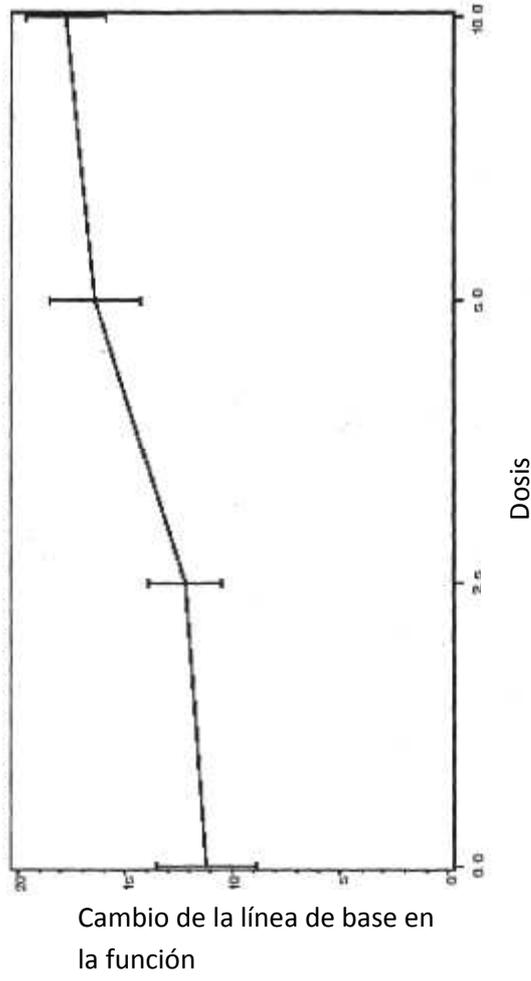


FIG. 4Q

Hombro 101
Proporción de sujetos "exitosos" según el criterio de éxito
definido en el protocolo
Función a los 30 días

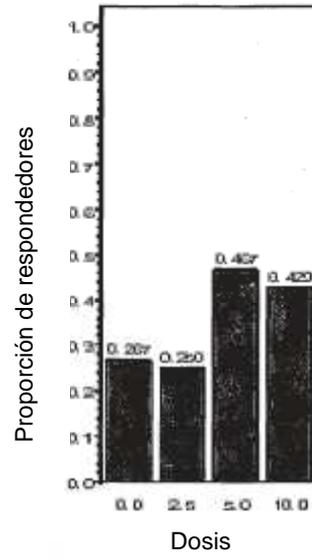
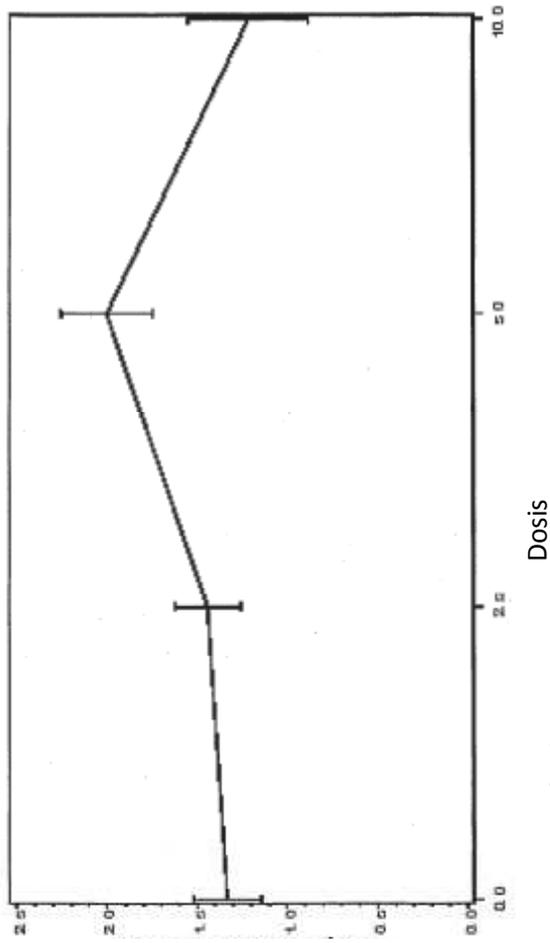


FIG. 4R

Hombro 101

Promedio del cambio del dolor desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo



Cambio de la línea de base en dolor

Dosis

FIG. 4S

Hombro 101
Proporción de sujetos "exitosos" según el criterio
de éxito definido en el protocolo
Dolor a los 30 días

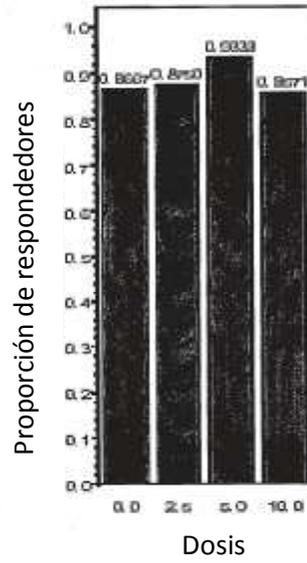


FIG. 4T

Hombro 101
Proporción de sujetos exitosos según el criterio
de éxito definido en el protocolo
Satisfacción a los 30 días

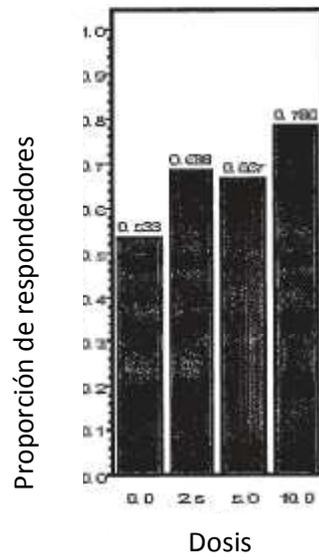


FIG. 4U

Hombro 101

Promedio del cambio de la elevación activa (grados) del hombro contralateral desde la línea de base de la visita del estudio de 30 días del ciclo de doble ciego controlado con placebo

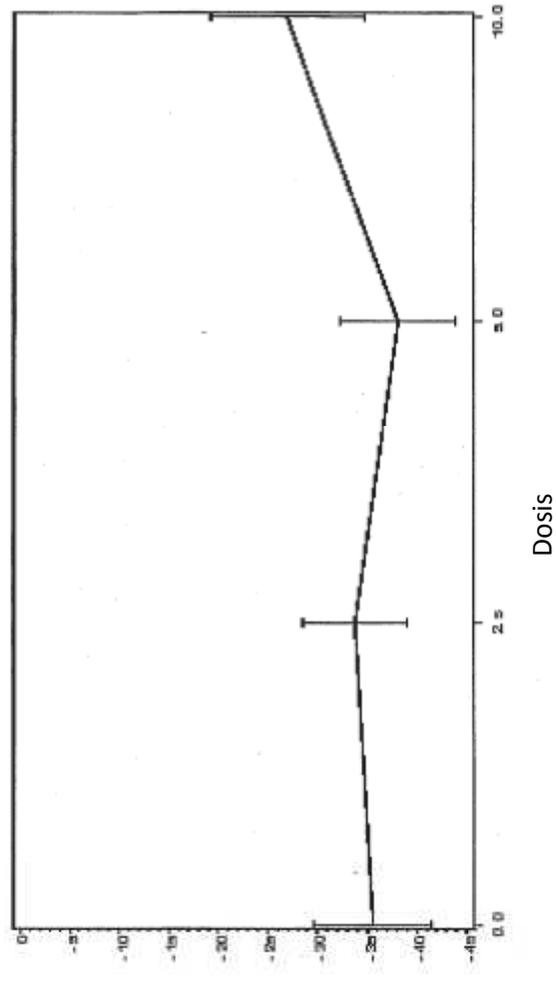
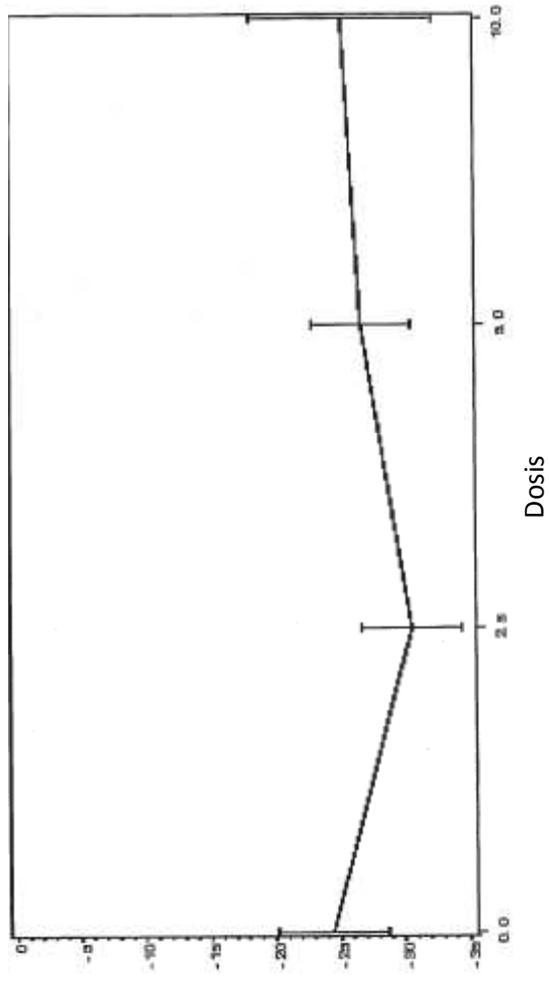


FIG. 4V

Hombro 101

Promedio del cambio de la elevación pasiva del hombro contralateral desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo.



4W

Hombro 101

Cambio promedio de la línea de base externa activa lateral (grados) del hombro contralateral desde la línea de base a la vista del estudio de 30 días doble ciego controlado con placebo.

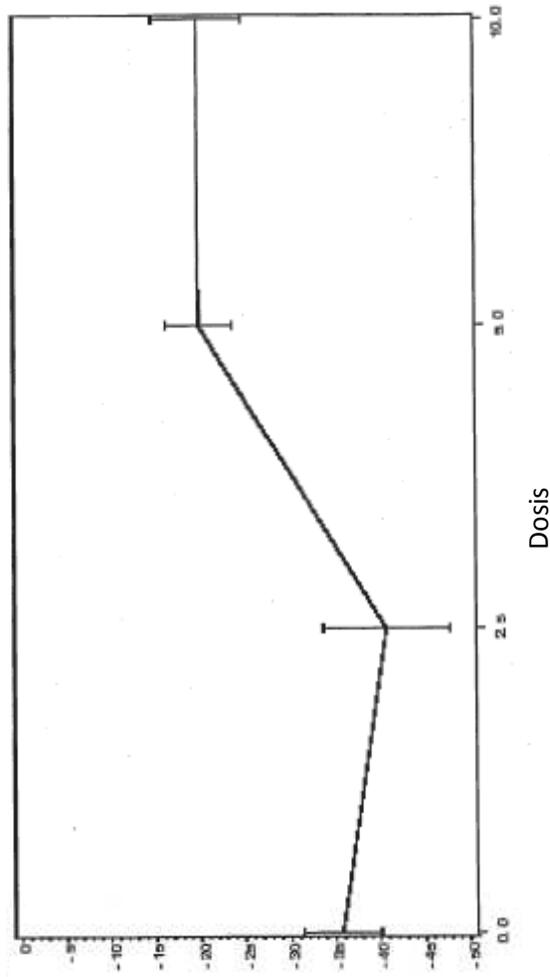


FIG. 4X

Hombro 101

Cambio promedio de la rotación externa pasiva en el lateral (grados) del hombro contralateral desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo doble ciego controlado con placebo.

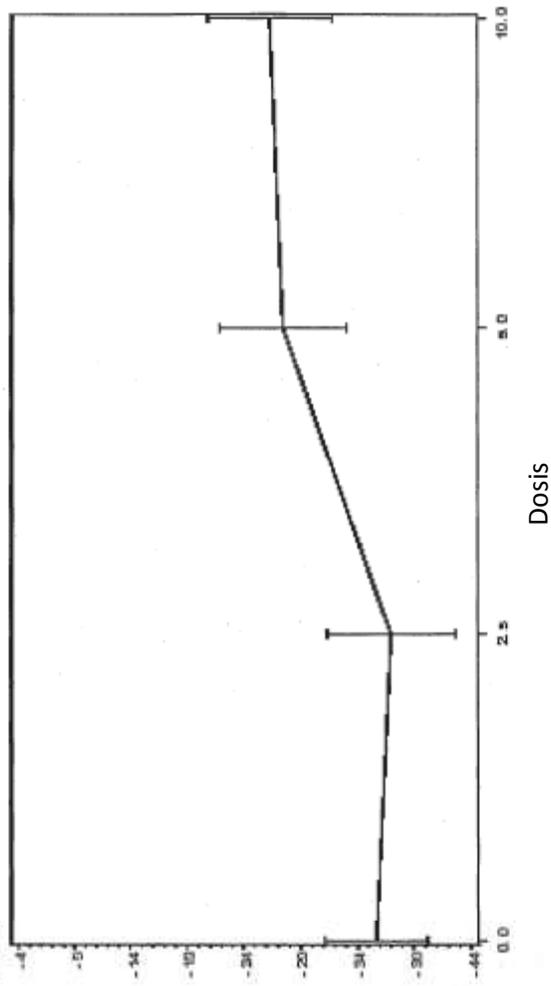


FIG. 4Y

Hombro 101

Cambio promedio de la rotación interna pasiva (grados) del hombro contralateral desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo de doble ciego controlado con placebo

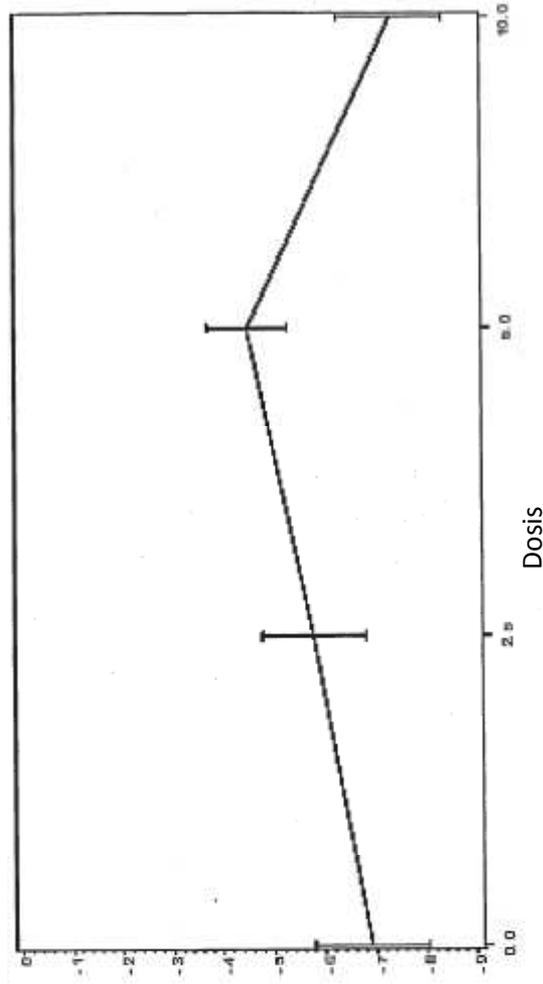


FIG. 4Z

Hombro 101

Cambio promedio de la rotación externa pasiva a 90 grados del hombro contralateral desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo doble ciego controlado con placebo

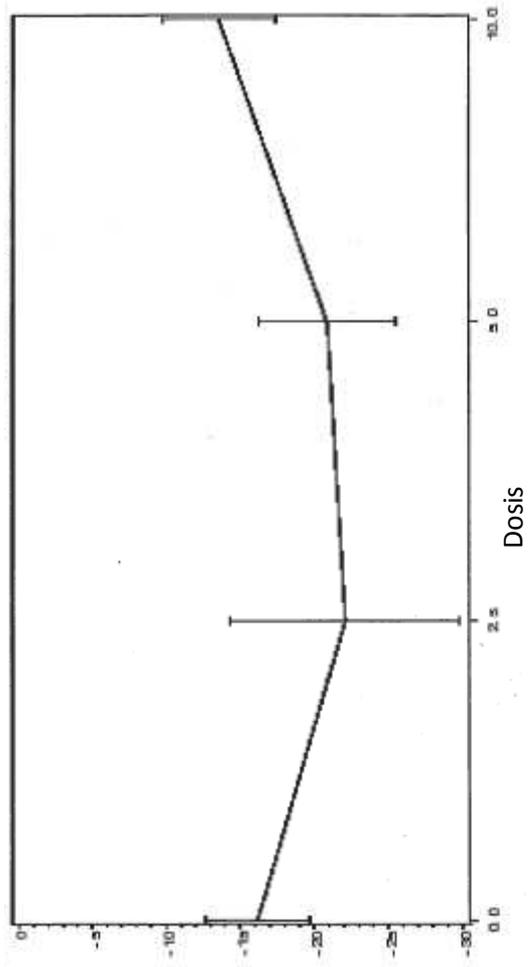


FIG. 4AA

Hombro 101

Cambio promedio de la fuerza del hombro desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo doble ciego controlado con placebo

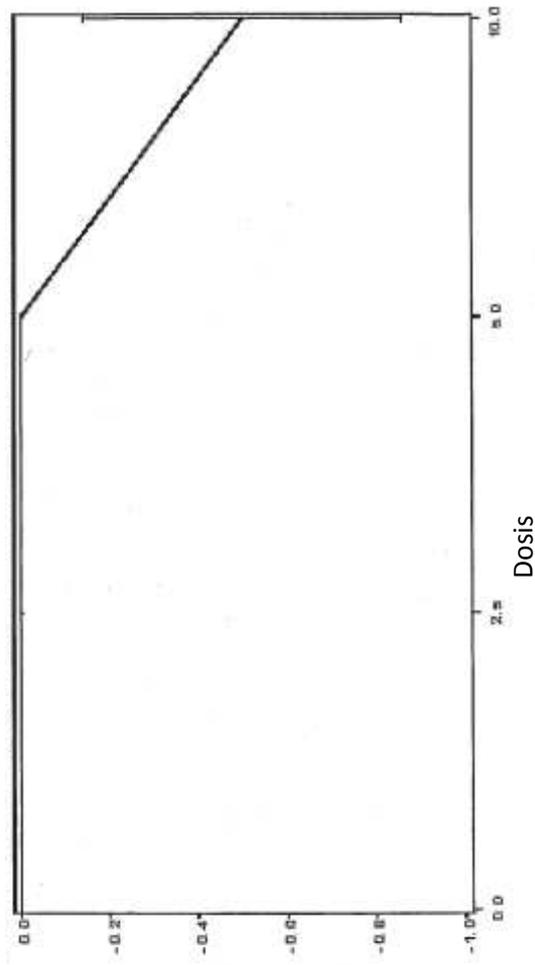


FIG. 4BB

Hombro 101

Cambio promedio de la estabilidad del hombro contralateral desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo doble ciego controlado con placebo.

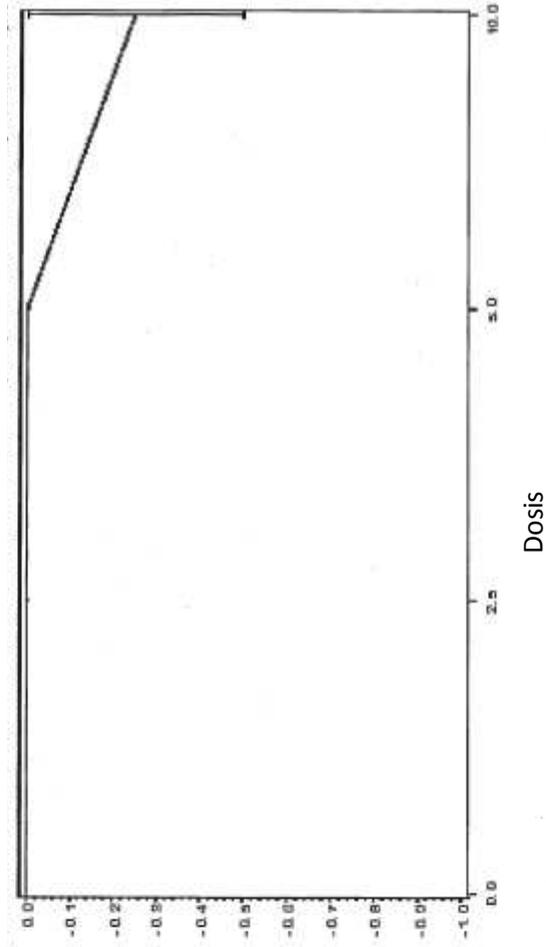


FIG. 4CC

Hombro 101

Cambio promedio de la función del hombro contralateral desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo doble ciego controlado con placebo

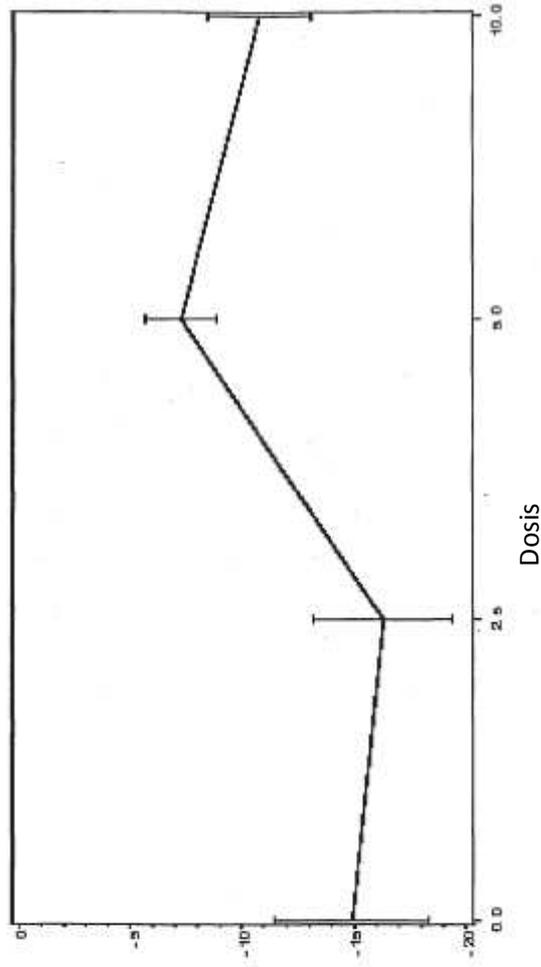
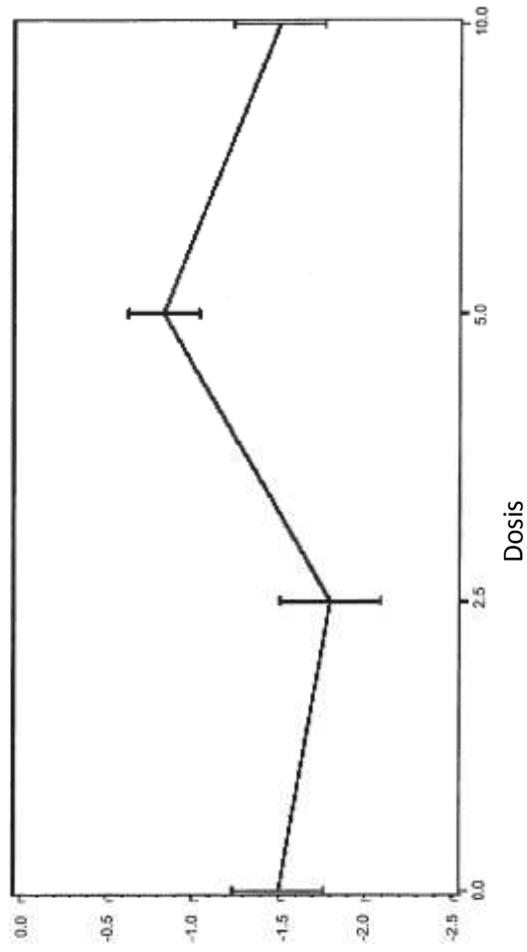


FIG. 4DD

Hombro 101

Cambio promedio del dolor del hombro contralateral desde la línea de base a la visita del estudio de 30 días en el ciclo doble ciego controlado con placebo.



Cambio del dolor en el hombro contralateral de la línea de base

FIG.4EE