

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 942**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2013 PCT/EP2013/055730**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13139809**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2013 E 13710851 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2827860**

54 Título: **Uso de un derivado de pirazol en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

30 Prioridad:

**20.03.2012 US 201261613187 P**

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

**17.03.2017**

73 Titular/es:

**MEREO BIOPHARMA 1 LIMITED (100.0%)  
1 Cavendish Place  
London W1G 0QF, GB**

72 Inventor/es:

**FORD, PAUL ANDREW**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 605 942 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**

Uso de un derivado de pirazol en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**Campo de la invención**

- 5 Esta invención se refiere a 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Fundamento de la invención**

- 10 La solicitud de patente internacional WO 2005/009973 describe varios compuestos con base de pirazol e imidazol o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad inhibidora de citoquina. Describe que dichos compuestos pueden usarse para tratar procesos asociados con p38 quinasas, especialmente p38 $\alpha$  y  $\beta$  quinasas, que incluyen entre otros, asma, alergias, síndrome de distrés respiratorio de adultos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 15 El documento WO 2005/009973 describe 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida como un nuevo inhibidor de p38 quinasa con base de pirazol y describe procedimientos para su preparación.

- 20 Se ha encontrado actualmente que 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sorprendentemente una única dosis, por ejemplo administrada oralmente, acelera la recuperación al estado de enfermedad estable. Como tal este tratamiento representa un nuevo e innovador tipo de tratamiento que es modificador de la enfermedad, al menos a corto plazo, y proporciona así beneficios significativos sobre terapias de mantenimiento existentes y terapias de rescate existentes.

**Compendio de la invención**

- 25 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una única dosis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 30 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que contiene 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Términos**

- 35 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en esta memoria tienen el mismo significado que se entiende normalmente por un experto en la técnica a la que pertenece(n) la(s) invención(ones).

Los términos en la memoria tienen los siguientes significados:

- 40 "Enfermedad pulmonar obstructiva crónica" o "EPOC" como se usa en esta memoria es una enfermedad común prevenible y tratable que se caracteriza por limitación persistente del flujo de aire que es normalmente progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria crónica aumentada en las vías respiratorias y el pulmón a partículas nocivas de gases. Los síntomas característicos de la enfermedad incluyen disnea, tos crónica y producción crónica de esputo.

- 45 "Exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica" o "EAEPOC" como se usa en esta memoria significa un repentino empeoramiento de cualquiera de los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que implica típicamente el flujo de aire disminuido y el hiperinflado pulmonar aumentado frente al EPOC estable. Las exacerbaciones agudas generalmente tienen un impacto negativo sustancial en el bienestar de los pacientes y necesita típicamente que el paciente reciba tratamiento médico urgente en un hospital en un intento de devolver al paciente al estado de enfermedad anteriormente estable.

- 50 "Derivado farmacéuticamente aceptable" como se usa en esta memoria significa una sal, hidrato o solvato del compuesto terapéuticamente activo en cuestión que es adecuado para usar como un ingrediente activo de un producto farmacéutico.

“Volumen espiratorio forzado en un segundo” o “VEF<sub>1</sub>” como se usa en esta memoria es el volumen de aire que puede soplar a la fuerza en un segundo, después de inspiración completa, que se mide mediante un espirómetro. Es una medida de la función o rendimiento pulmonar. Los valores promedio para VEF<sub>1</sub> en gente sana dependen principalmente del sexo y la edad. Los valores de entre el 80% y 120% del valor promedio se consideran normales.

5 “Puntuación de BORG” como se usa en esta memoria se refiere a una medida de disnea de acuerdo con la escala de Borg. En esa escala 0 representa ninguna dificultad al respirar y 10 representa la dificultad al respirar máxima.

10 “EXACT PRO” como se usa en esta memoria se refiere a un método cualitativo usado para desarrollar la Herramienta de exacerbación de enfermedad pulmonar crónica (EXACT), un nuevo instrumento de Resultado presentado al paciente (PRO) para evaluar la frecuencia, gravedad y duración de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La herramienta y su desarrollo se describe por Leidy et al en *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, vol. 13, núm. 8, 2010, páginas 965-975. La herramienta y su validación se describen por Leidy et al en *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 183, 2011, páginas 323-329, por Celli y Vestbo en *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 183, 2011, páginas 287-291, y por Jones et al en *Chest* vol. 139, núm. 6, 2011, páginas 1388-1394.

15 “p38a” como se usa en esta memoria se refiere a la enzima descrita en Han et al. (1995) *Biochim. BioPhys. Acta* 1265(2-3):224-7.

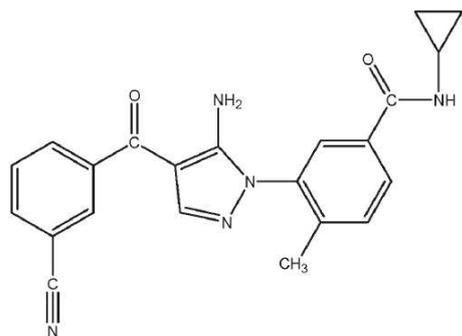
“p38β” como se usa en esta memoria se refiere a la enzima descrita en Jiang et al. (1996) *J. Biol. Chem.* 271 (30):17920-6.

20 A lo largo de esta memoria y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto necesite otra cosa, la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, debería entenderse que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas expuestos pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

### Descripción detallada de la invención

25 La presente invención afecta a 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (en esta memoria “Compuesto A”) tiene la siguiente estructura química:



30 La solicitud de patente internacional WO 2005/009973 describe diversos compuestos con base de pirazol e imidazol o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad inhibidora de citoquina. Estos compuestos incluyen 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

35 El documento WO 2005/009973 describe que los compuestos con base de pirazol e imidazol o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse para tratar procesos asociados con p38a y β quinasas y para tratar procesos asociados con p38 quinasa que incluyen pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto frente a huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis sorriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubeólica, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos: espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otros procesos artríticos, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad

de resorción ósea, rechazos a aloinjertos, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a la infección, formación mieloide, formación del tejido de cicatriz, colitis ulcerosa, pirexia, gripe, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, 5 sepsis, choque séptico y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas que incluyen infección de hepatitis aguda (que incluyen hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección de VIH y retinitis por CMV, SIDA, SARS, ARC o malignidad, y herpes; ictus, isquemia de miocardio, isquemia en ataques cerebrovasculares, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico y procesos asociados con prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAEPOC) son indicaciones distintas o al menos afectan a distintos estados de la enfermedad que necesitan diferente tratamiento.

La EPOC es una enfermedad común prevenible y tratable que se caracteriza por limitación persistente del flujo de aire que es normalmente progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria crónica aumentada en las vías respiratorias y el pulmón a partículas nocivas de gases. La EPOC afecta a más de 80 millones de personas en el mundo. Es actualmente la cuarta causa de muerte más frecuente en el mundo y se ha predicho que se volverá la tercera causa de muerte más frecuente en 2030. Los síntomas característicos de la enfermedad incluyen disnea, tos crónica y producción crónica de esputo. De estos la disnea es normalmente el síntoma más prominente y distresante. Las características patofisiológicas principales de la EPOC son limitación de flujo de aire espiratorio y atrapamiento de aire, que se manifiesta como hiperinflado del pulmón e hiperinflado dinámico del pulmón durante la ventilación aumentada. Este hiperinflado del pulmón contribuye a la disnea y las limitaciones de actividad resultantes durante la enfermedad estable. Mientras la enfermedad progresa, la gravedad de la disnea y otros síntomas aumenta y la calidad de vida para el paciente disminuye.

El tratamiento de la EPOC en su estado de enfermedad crónica estable implica típicamente la auto-administración al paciente de un broncodilatador de acción prolongada, por ejemplo, un  $\beta_2$ -agonista de acción prolongada (LABA) o un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) solo o en combinación con un corticosteroide (ICS). Estos compuestos se formulan generalmente para la administración pulmonar hasta cuatro veces al día usando uno o más dispositivos de inhalación. Dicho tratamiento pretende proporcionar una terapia de mantenimiento, aliviando los síntomas y ayudando a prevenir las exacerbaciones agudas.

Los pacientes que tienen EPOC, especialmente EPOC grave, pueden experimentar una exacerbación aguda, es decir, un repentino y serio empeoramiento de su estado que necesite hospitalización para devolver al paciente a un estado estable. Los médicos típicamente tratan a los pacientes que experimentan una exacerbación aguda con esteroides orales (por ejemplo, prednisona) y/o antibióticos y/u oxígeno pero el beneficio clínico, especialmente por esteroides orales, es como mucho marginal. De media un paciente necesitará pasar 8,4 día en el hospital para recuperar el estado de enfermedad estable previo, aunque esto varía de país a país debido a las diferencias en la práctica clínica y los costes de hospitalización. A veces la recuperación no es completa. Algunas exacerbaciones agudas se prueban fatales.

Actualmente se ha encontrado que tratar a un paciente de EPOC que está experimentando una exacerbación aguda con una única dosis de Compuesto A acelera el tiempo de recuperación. Esto reduce el tiempo pasado en el hospital reduciendo así el estrés para el paciente y reduciendo los costes de hospitalización para el paciente, aseguradora, sistema nacional de salud u otro pagador relevante. Además este tratamiento puede reducir los fallos de tratamiento, aumentar los regresos a la línea base, reducir o eliminar potencialmente el tratamiento con esteroides y quizás retrasar el comienzo de la siguiente exacerbación aguda. Como tal este tratamiento representa un nuevo e innovador tipo de tratamiento que es modificador de la enfermedad, al menos a corto plazo, y proporciona así beneficios significativos sobre las terapias de mantenimiento existente y las terapias de rescate existentes.

El Compuesto A puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2005/009973. Más específicamente, el Compuesto A puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 52 o Ejemplo 161 del documento WO 2005/009973.

Todos los estereoisómeros del Compuesto A se contemplan, o bien en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. El Compuesto A como se usa en esta memoria abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización. El Compuesto A puede tener también formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo es un profármaco. Varias formas de profármacos se conocen bien en la técnica.

Los derivados farmacéuticamente aceptables de Compuesto A incluyen sales, hidratos o solvatos. Dichos derivados pueden prepararse fácilmente por los expertos en esta técnica usando métodos conocidos para dicha derivación. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son o bien activos farmacéuticamente o son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitada a, sales de amina, tales como aunque no limitadas a N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-benzimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metal alcalino, tales como aunque no limitadas a litio, potasio y sodio; sales de metal alcalinotérreo, tales como aunque no limitados a bario, calcio y magnesio; sales de metal de transición, tales como aunque no limitados a zinc, y otras sales metálicas, tales como aunque no limitadas a fosfato de hidrógeno y sodio y fosfato disódico; y que incluyen también, aunque no están limitadas a, nitratos, boratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluensulfonatos, sales de ácidos minerales, tales como aunque no limitados a hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como aunque no limitados a acetatos, trifluoroacetatos, oxalatos, benzoatos, salicilatos, maleatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Además, pueden formarse zwitteriones ("sales internas"). En ciertas realizaciones, las formas salinas de los compuestos mejoran la velocidad de disolución de los compuestos y la biodisponibilidad oral. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o agua, o 1 a aproximadamente 100, o 1 a aproximadamente 10, o uno a aproximadamente 2,3 o 4, moléculas de disolvente o agua.

El Compuesto A puede formularse para administrarse mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo de forma intravenosa; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de soriasis; de forma intranasal, por ejemplo en el tratamiento de la fiebre del heno; o por inhalación. Dichas composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Así las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las composiciones para la administración tópica pueden tomar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de reparto transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para la inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

En ciertas realizaciones preferidas de la invención se proporciona una composición farmacéutica para la administración oral que contiene 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición oral puede ser un comprimido.

Las dosis empleadas en la práctica de la invención variarán dependiendo, por ejemplo, del modo de administración. En ciertas realizaciones preferidas de la invención se proporciona una composición farmacéutica para la administración oral que contiene 50 a 100 mg, por ejemplo 60 a 90 mg, que incluyen 75 mg de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realizaciones y características adicionales se presentan en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes a los expertos en la técnica en el examen de la memoria o pueden aprenderse por la práctica de la invención.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo.

#### 40 Ejemplos

##### Ejemplo 1

Un estudio exploratorio, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, multi-centro, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una única dosis de 75 mg de 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida administrada oralmente a pacientes que tienen una exacerbación de EPOC aguda.

45 Se gestiona la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una única dosis de 75 mg de 3-[5-amino-4-(3-ciano-benzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (Compuesto A) administrada oralmente a pacientes que tienen una exacerbación EPOC aguda.

Los objetivos del estudio fueron como sigue:

50 **Objetivo principal:** Evaluar la eficacia de una única dosis de 75 mg de Compuesto A en pacientes de EPOC que se presentan con una exacerbación como se mide por la mejora en VEF<sub>1</sub> durante los primeros 5 días del tratamiento respecto al placebo.

**Objetivos secundarios:** Seguridad y tolerabilidad, resultados presentados del paciente, y tiempo para la siguiente exacerbación.

Diseño del estudio:

## ES 2 605 942 T3

Se distribuyeron al azar 90 pacientes 1:1:1 a tres ramas de tratamiento.

Tratamiento A (n = 15)

= dosis única de 75 mg de Compuesto A en el día 1 + placebo de prednisona x 10 días

Tratamiento B (n = 15)

5 = dosis única de placebo de Compuesto A en el día 1 + placebo de prednisona x 10 día.

Tratamiento C (n = 15)

= dosis única de placebo de Compuesto A en el día 1 + 40 mg de placebo de prednisona oral x 10 días.

Todas las ramas del tratamiento

10 = dosis de 100 mg de doxiciclina x 10 días o un antibiótico no macrólido de acuerdo con las directrices de antibiótico de prescripción local.

Visitas en los días 3, 5 y 14 y visitas de seguimiento los días 30 y 90. Visita del final del estudio a los 6 meses.

El primer análisis provisional incluyó 45 pacientes el día 5.

Los datos actuales (en el 2º interin) incluyen un total de 91 pacientes distribuidos al azar con 30 días de seguimiento.

Los criterios de inclusión para la población del estudio fueron:

- 15
- Hombres/mujeres de  $\geq 40$  a  $\leq 80$  años
  - Etapas GOLD 2 a 4
  - Historial de fumador de al menos 10 paquetes al año
  - Exacerbación EPOC definida por el investigador

Los criterios de exclusión para la población del estudio fueron:

- 20
- pH de la sangre arterial  $< 7,26$  en la distribución al azar
  - Historial o presencia de fallo cardíaco izquierdo no controlado clínicamente
  - Evidencia clínica o radiológica de neumonía
  - Oxígeno prolongado de  $> 15$  horas al día
  - Historial de anomalías de ECG clínicamente significativas
- 25
- Historial o presencia de función renal disminuida
  - Uso de antibióticos macrólidos en las 48 horas de la distribución al azar.

Puntos finales de eficacia claves:

- Mejora de VEF<sub>1</sub> desde la línea base al día 5
  - Puntuaciones de BORG
- 30
- EXACT PRO:
    - Recuperación definida como la reducción en la puntuación EXACT  $\geq 9$  puntos comparado con la puntuación máxima observada (MOV: la mayor puntuación EXACT usando un promedio escalonado de 3 días) durante el periodo de 14 días después del comienzo.
    - Tiempo de recuperación
- 35
- Gravedad
    - Máxima gravedad – la mayor puntuación exact durante los 30 días
    - Gravedad total – área bajo la curva desde el comienzo (es decir, día 1) a la recuperación/día 30 cualquiera que venga antes en base a la puntuación exact total.

■ Duración de la exacerbación (días desde el comienzo a la recuperación/día 30)

■ Frecuencia de pacientes que se recuperaron en el día 30

• Fallo del tratamiento:

5 ■ Pacientes que fueron tratados con corticosteroides orales, admitidos en el hospital con síntomas relacionados con EPOC, cambiados en la terapia de antibióticos relacionados con EPOC, o que en la opinión de los médicos que atendían necesitados de tratamiento por una exacerbación adicional.

Definiciones:

La línea base es el estado estable y se reajusta cada 4 semanas y los últimos 7 días de la semana 4 se usan para reajustar el valor de la línea base.

10 El comienzo de un suceso se define o bien como un aumento en la puntuación EXACT de  $\geq 12$  puntos por encima de las puntuaciones de la línea base media de los pacientes durante 2 fechas consecutivas, con el día 1 de los dos días sirviendo como día 1 (comienzo del suceso) o un aumento  $\geq 9$  puntos por encima de la línea base media de los pacientes durante 3 días consecutivos, con el día 1 de los 3 días sirviendo como día 1 (comienzo) del suceso.

15 Recuperación se define como la mejora o disminución en la puntuación EXACT de al menos 9 puntos a partir del valor máximo observado durante 14 días de un suceso que se mantiene durante 7 días usando un promedio escalonado de 3 días.

Duración del suceso se identifica por: comienzo, tres días de promedio escalonado, valor máximo observado, umbral para la mejora y recuperación.

20 El promedio escalonado de tres días se usa para contar día a día la variabilidad en las puntuaciones EXACT que pueden darse durante una exacerbación (se inicia en el día 1 del comienzo y termina en el día 1 de la recuperación).

Los resultados del estudio se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 1

Disposición del paciente

Disposición/razón para la suspensión	Compuesto A (N=31) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	Prednisona (N=30) n (%)	Todo (N=91) n (%)
Distribuido al azar	31 (100)	30 (100)	30 (100)	91 (100)
En curso	24 (77,4)	24 (80,0)	21 (70,0)	69 (75,8)
Suspendido	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (13,3)	4 (4,4)
Sucesos adversos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Consentimiento retirado por el sujeto	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (1,1)
Pérdida de seguimiento	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (1,1)
Muerte	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,7)	2 (2,2)

25 Estos resultados muestran que no era más probable que los pacientes tratados con Compuesto A suspendieran la participación en el estudio que los que recibieron placebo o prednisona (un esteroide oral).

Tabla 2

Estadísticas demográficas y características de línea base

Estadística demográfica	Compuesto A (N=31)	Placebo (N=30)	Prednisona (N=30)	Todo (N=91)
Edad (años) Media (DE)	60,2 (8,58)	60,7 (6,82)	63,1 (7,98)	61,3 (7,85)
Raza caucásica n (%)	31 (100)	30 (100)	30 (100)	91 (100)

## ES 2 605 942 T3

Estadística demográfica	Compuesto A (N=31)	Placebo (N=30)	Prednisona (N=30)	Todo (N=91)
Etnia predominante				
Hispana/latina n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (2,2)
Otra n (%)	30 (96,8)	30 (100)	29 (96,7)	2 (2,2)
Sexo				
Hombre n (%)	23 (74,2)	20 (66,7)	26 (86,7)	69 (75,8)
Mujer n (%)	8 (25,8)	10 (33,3)	4 (13,3)	69 (75,8)
Línea base				
VEF <sub>1</sub> (L) Media (DE)*	1,336 (0,5511)	1,402 (0,7084)	1,186 (0,4817)	1,308 (0,5885)
CV	0,41	0,51	0,41	0,45
CVF (L) media (DE)	2,507 (0,8184)	2,609 (0,9322)	2,579 (0,7247)	2,565 (0,8198)

\* La diferencia de línea base en VEF<sub>1</sub> no es estadísticamente significativa (valor p = 0,1584).

Estos resultados muestran que no hay diferencias en demografía entre los grupos (VEF<sub>1</sub> del grupo de prednisona p>0,05 frente a los grupos de Compuesto A y placebo).

Tabla 3

5

Eficacia medida por VEF<sub>1</sub>

Comparación	Día 3			Día 5		
	Diferencia	CI al 95%	Valor P	Diferencia	CI al 95%	Valor P
Compuesto A frente a placebo	119,59	(11,13, 228,04)	0,016	46,56	(-58,88, 152,00)	0,191
Compuesto A frente a prednisona	102,28	(-6,67, 211,22)	0,033	109,15	(3,23, 215,07)	0,022

10

En el día 5: Sin mejora estadísticamente significativa desde la línea base en VEF<sub>1</sub> para el Compuesto A comparado con placebo (p 0,19), mejora de 46 ml; Estadísticamente significativa frente a prednisona (p 0,02) aunque un control positivo fallado como prednisolona peor que el placebo. En el día 3: Significancia alcanzada entre el Compuesto A y el placebo (p 0,016) y prednisona (p 0,03).

Estos resultados muestran que los pacientes que recibieron el tratamiento con Compuesto A mostraron mayor mejora en VEF<sub>1</sub> frente a placebo y prednisona en el día 3.

El cambio de VEF<sub>1</sub> desde la línea base se analizó con modelo ANCOVA (análisis de varianza) para medidas repetidas. Se estimó entre la desviación estándar del paciente de ~200 ml.

15

El 60% de los pacientes que recibieron el tratamiento con Compuesto A respondieron con >100 ml de mejora en el día 3. El 27% de los pacientes que recibieron el tratamiento con el placebo respondieron con >100 ml de mejora en el día 3.

Tabla 4

Eficacia medida por AUC<sub>[días 2-14]</sub> en puntuaciones Borg CR 10 (ajustado para el día 1)

Tratamiento	Media LS	Diferencia			
		Comparación	Media LS	CI al 95%	Valor P
Compuesto A (N=31)	3,25	Compuesto A-placebo	-0,23	-0,65 ~ 0,19	0,1401
Prednisona (N=30)	3,61	Prednisona-placebo	0,13	-0,28 ~ 0,54	0,7378
Placebo (N=30)	3,48	Compuesto A-prednisona	-0,36	-0,77 ~ 0,05	0,0418

5 Estos resultados muestran que los pacientes que recibieron el tratamiento con Compuesto A estuvieron en promedio menos sin aliento durante 14 días que los pacientes que recibieron tratamiento con prednisona.

LS es una abreviatura de mínimos cuadrados.

El punto final compuesto del fallo de tratamiento se definió como tratamiento de nuevo con antibióticos, esteroides orales, muerte, hospitalización o tratamiento en la opinión del investigador que indica otra exacerbación. Los fallos de tratamiento para cada tratamiento fueron como sigue:

- 10
- Compuesto A = 0 pacientes
  - Placebo (patrón de cuidado + antibiótico solo) = 5 pacientes
  - Prednisona = 5 pacientes

Los resultados de seguridad se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 5

15 Sucesos adversos más comunes por término preferido

Número de sujetos con SA	Compuesto A (N=31) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	Prednisona (N=30) n (%)
Término preferido			
Cualquier SA	8 (25,8)	12 (40,0)	12 (40,0)
EPOC	0 (0,0)	5 (16,7)	5 (16,7)
Dolor de cabeza	1 (3,2)	3 (10,0)	3 (10,0)
Nausea	0 (0,0)	3 (10,0)	2 (6,7)
Diarrea	1 (3,2)	2 (6,7)	0 (0,0)
Mareo	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vértigo	1 (3,2)	1 (3,3)	1 (3,3)
Nasofaringitis	1 (3,2)	1 (3,3)	1 (3,3)
Sangre oculta	1 (3,2)	1 (3,3)	1 (3,3)
Dolor abdominal superior	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,3)

Estos resultados muestran que el Compuesto A administrado como una única dosis era seguro y bien tolerado. No se observaron sucesos adversos de EPOC con el Compuesto A.

20 La hospitalización por exacerbación de EPOC en la línea base no se grabó como un suceso adverso serio (SAS). Solo se grabaron las posteriores admisiones. La Tabla 5 muestra solo sucesos adversos que fueron experimentados

por al menos 2 sujetos en el estudio. No se anotó sarpullido. No se anotaron sucesos o desequilibrios inusuales entre las ramas del tratamiento.

5 Las diversas características y realizaciones de la presente invención, mencionadas en secciones individuales anteriormente se aplican, como sea apropiado, a otras secciones, cambiando lo que haya que cambiar. Por consiguiente las características especificadas en una sección pueden combinarse con características especificadas en otras secciones, según sea apropiado.

**REIVINDICACIONES**

1. 3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 5 2. Una única dosis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 10 3. Una composición farmacéutica oral que contiene 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en el tratamiento de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
4. Una composición farmacéutica para usar según la reivindicación 3 que contiene 50 a 100 mg de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 5. Una composición farmacéutica para usar según la reivindicación 4 que contiene 60 a 90 mg de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
6. Una composición farmacéutica para usar según la reivindicación 5 que contiene 75 mg de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 7. Una composición farmacéutica para usar según la reivindicación 6 que contiene 75 mg de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida en su forma libre.
8. Una composición farmacéutica para usar según la reivindicación 3 en forma de un comprimido.
9. Una composición farmacéutica para usar según la reivindicación 7 en forma de un comprimido.