

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 806**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2015** **PCT/EP2015/064794**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016** **WO16001197**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2015** **E 15731617 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 3164131**

54 Título: **[(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso en el tratamiento de dolor asociado a artrosis**

30 Prioridad:

03.07.2014 EP 14306088

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

28.01.2019

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54 rue de La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

PAEHLER, TOBIAS;
FLECHSENHAR, KLAUS;
GROTHE, KIRSTEN;
LUNNON, MARTIN y
JAN, CHRISTELLE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 697 806 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

[(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso en el tratamiento de dolor asociado a artrosis

5 La presente invención se refiere a la [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso en el tratamiento del dolor asociado a la artrosis de rodilla en pacientes con derrame.

10 Se describen el compuesto [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico (de ahora en adelante referido como compuesto A) y métodos preparativos, por ejemplo, en las patentes internacionales WO2004022553 y WO2013083553. El compuesto A es un inhibidor de IKK β . El documento de patente internacional WO2004022057 describe el uso de inhibidores de IKK β para el tratamiento de varios dolores crónicos y agudos, entre ellos, el dolor asociado a la artrosis, la artritis reumatoide, las enfermedades reumáticas crónicas, etc.

15 La artrosis (A) es la forma más frecuente de artritis en el mundo, una causa primordial de dolor articular y discapacidad y la razón más común para artroplastia total de cadera y rodilla. Se estima que casi la mitad de la población adulta de los Estados Unidos tendrá artrosis de rodilla sintomática a los 85 años, teniendo el riesgo más alto las personas obesas. La artrosis tiene enormes repercusiones económicas debido a un número creciente de artroplastias, gastos hospitalarios crecientes y una población que envejece. La artrosis es la principal causa de discapacidad en las personas mayores, afectando a las rodillas, las caderas, la parte baja de la espalda, el cuello y las manos. Se caracteriza por la destrucción del cartílago, nuevo crecimiento óseo, dolor, deformidad articular y pérdida de función. Una vez considerada resultado de desgaste mecánico, la patogénesis se ve ahora como una compleja interacción de factores genéticos, metabólicos, bioquímicos y biomecánicos con componentes secundarios de inflamación (Sun BH, Wu CW, Kalunian KC (2007), *Rheum Dis ClinN Am* 33: 135-148).

20 Los síntomas de la artrosis con frecuencia incluyen, sin embargo, dolor articular, hinchazón y rigidez, indicativo de, al menos, inflamación local. Durante los últimos años, la atención se ha dirigido a la importancia de la sinovitis en la artrosis, aunque la artrosis no es considerada tradicionalmente una artropatía inflamatoria clásica, debido a la relativa ausencia de neutrófilos en el fluido sinovial y la ausencia de manifestaciones sistémicas de inflamación.

Ahora se ha reconocido que la sinovitis es común en la artrosis, tanto en artrosis temprana como tardía y esto ofrece un objetivo potencial para el tratamiento, para tanto los síntomas como la modificación potencial de la estructura (*Ther Adv Musculoskel Dis* (2010) 2(6) 349-359; Hayashi et al. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R172).

30 Sin embargo, aún hay una ausencia real de tratamientos seguros y eficaces para la artrosis, salvo la cirugía y el acetaminofeno, y se requieren urgentemente más tratamientos. Como actualmente no hay terapias limitantes o restitutivas de la enfermedad, las opciones de tratamiento para la artrosis se basan fundamentalmente en proporcionar alivio sintomático (es decir, del dolor). Sin embargo, ninguna de estas es ideal considerando los perfiles beneficio/riesgo. Los tratamientos fundamentales también incluyen la reducción de peso y el ejercicio, así como fármacos orales y locales, los AINE inhibidores de la COX-2. Sin embargo, muchos pacientes no toleran bien los AINE y/o estos presentan contraindicaciones. El tratamiento intraarticular con esteroides es eficaz para la artrosis de rodilla, incluyendo en pacientes con derrames, pero la duración de su efecto es breve (de 1-3 semanas) y solo puede administrarse como máximo 4 veces al año.

40 Por lo tanto, incluso para alivio sintomático solo, hay una necesidad médica no cubierta de tratamiento seguro, eficaz y tolerado del dolor asociado a la artrosis, especialmente en pacientes con derrame.

45 La ruta del NF κ B es única en su complejo y rápido mecanismo de activación, la amplia variedad de estímulos inductores y el gran número de genes que regula. La señalización del NF κ B funciona en esencialmente todos los tipos de células de mamífero y se activa como respuesta a lesión, infección, inflamación, condiciones estresantes y, así, está implicada en la patogénesis de diversas enfermedades humanas como la artrosis y la artritis reumatoide (Roman-Blas JA, Jimenez SA (2006). «NF κ B as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis». *Osteoarthritis Cartilage* 14: 839 - 848).

50 La I κ B cinasa (IKK) es la enzima clave en la ruta del NF κ B «clásica». El complejo IKK es un complejo de alto peso molecular (~700 kD-900 kD) constituido por dos subunidades catalíticas, IKK β (IKK2) e IKK α (IKK1) y un componente regulador NEMO (IKK γ). Los estímulos proinflamatorios, tales como IL1 β , LPS y TNF α , activan el IKK que, a su vez, fosforila el inhibidor de NF κ B (I κ B) en Ser32 y Ser36 conduciendo a su degradación por la ruta de la ubiquitina-proteasoma. La degradación de I κ B libera el factor de transcripción NF κ B, que se transloca en el núcleo e induce la expresión de una variedad de genes relacionados con la enfermedad (por ejemplo, IL1 β , TNF α , COX2, -5-LOX, las MMP, ICAM) implicados en la inflamación, el dolor y la degradación de los tejidos. Los estudios en animales han demostrado que la activación del IKK es un acontecimiento crucial en la iniciación de la sinovitis. Por lo tanto, la inhibición del IKK debería dar como resultado una reducción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL1 β , TNF α) y de enzimas que generan mediadores del dolor (por ejemplo, COX2, 5-LOX) y hace al IKK un objetivo interesante para la intervención terapéutica del dolor articular, que es uno de los síntomas primordiales de la artrosis.

Durante los ensayos clínicos con compuesto A, que es un inhibidor potente y selectivo de IKK β , se ha observado que este compuesto presenta un efecto significativo en pacientes que sufren dolor asociado a un derrame al inicio, en la valoración mediante WOMAC (Western Ontario MacMaster), que evalúa el dolor, la rigidez y la función física usando una escala de Likert de 5 puntos.

- 5 La presente invención se refiere, así, a la [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso en el tratamiento del dolor asociado a la artrosis de rodilla en pacientes con derrame.

- 10 La presente invención se refiere a la [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso en el tratamiento del dolor asociado a la artrosis de rodilla en pacientes con derrame y/o sinovitis, en particular con derrame y sinovitis, cuando se valora mediante la puntuación del índice de WOMAC.

La presente invención también se refiere a la [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico en donde se administra como una dosis intraarticular unitaria. Esta dosis intraarticular unitaria puede variar de 15 a 60 mg, en particular 60 mg.

- 15 La invención actual también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico como principio activo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una cantidad eficaz puede ser de 15 a 60 mg, en particular 60 mg.

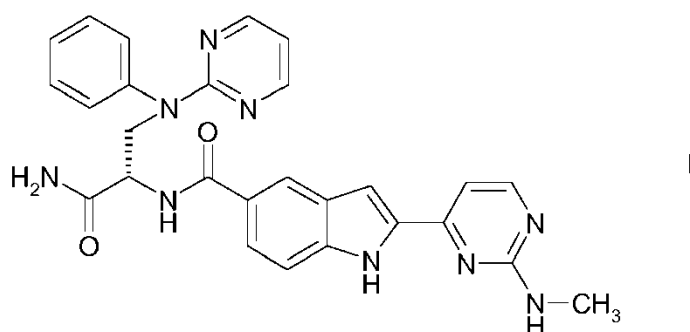
- 20 Ejemplos de composiciones farmacéuticas son suspensiones para inyección intraarticular y tortas liofilizadas que requieren reconstitución en agua para inyección para administración intraarticular.

Según otro de sus aspectos, la presente invención también se refiere a un método para tratar el dolor asociado a la artrosis de rodilla en pacientes con derrame y/o sinovitis como se indicó anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Otros objetos de la invención son los métodos de tratamiento para los diferentes aspectos de la invención descritos antes y los métodos de tratamiento que comprenden los usos de compuesto A en pacientes como se describió antes.

Definiciones:

- 30 El compuesto A es la [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene la estructura de fórmula I:



- 35 La artrosis (A) es la forma más común de artritis que afecta a las rodillas, las caderas, las manos y la columna vertebral. Se asocia al envejecimiento e implica la pérdida de cartílago que protege y cubre la superficie del hueso. Los síntomas comunes incluyen dolor, rigidez y, a veces, hinchazón, conocida como derrame, que resulta de la acumulación de exceso de fluido en la articulación.

El dolor asociado a la artrosis (dolor por A) es un síntoma común de la artrosis que típicamente empeora con la actividad.

- 40 El derrame articular (derrame) es la presencia de fluido intraarticular aumentado que resulta de la acumulación de fluido en exceso en la articulación y que puede ocasionar una hinchazón alrededor de la articulación, por ejemplo la rodilla. La presencia de un derrame en la rodilla puede determinarse, por ejemplo, por ecografía de la articulación de la rodilla (*Ann Rheum Dis* 2005, 64:1703-1709; *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1710-1714) y/o examen físico como la prueba de la rótula bailarina (Klaus Buckup, *Clinical tests for the musculoskeletal system*, 2008 Thieme, 2ª edición,

páginas 202-203).

La sinovitis es una inflamación de la membrana sinovial. El sinovio normal está constituido por 1 a 4 capas de células que se fusionan en su cara profunda con una zona de tejido fibrocolágeno organizado que contiene adipocitos, fibroblastos, mastocitos y macrófagos. La membrana sinovial tiene sangre e inervación abundantes recorriendo el tejido fibrocolágeno laxo. En la artrosis varía de hiperplasia acusada de la capa de revestimiento, con una densa infiltración celular constituida en gran parte por linfocitos y monocitos, por una membrana sinovial que se espesa por tejido fibrótico. La deposición superficial de fibrina y la fibrosis en el sinovio es común en la artrosis, en particular en fases más tardías. La sinovitis observada en rodillas con artrosis tiende a difundirse y, en general, no está localizada en áreas de defectos condrales, aunque se ha indicado una asociación entre los defectos condrales y sinovitis asociada en el compartimento tibiofemoral medial de la rodilla.

La puntuación del índice de Western Ontario MacMaster (WOMAC) evalúa el dolor, la rigidez y la función física usando una escala de Likert de 5 puntos, con 5, 2 y 17 consultas, respectivamente. Esta es una medida extensamente usada de los síntomas y la discapacidad física desarrollada originalmente por las personas con artrosis de cadera y/o de rodilla (Bellamy N. Osteoarthritis - *An evaluative index for clinical trials*. MSc Thesis. Universidad de McMaster, Hamilton, Canadá. 1982; Bellamy N. et al. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 1833-1840). La versión de Likert del WOMAC se califica en una escala ordinal de 0 a 4, indicando las puntuaciones inferiores niveles inferiores de síntomas o discapacidad física. Cada subescala se suma a una puntuación máxima de 20, 8 y 68, respectivamente. Hay también una puntuación del índice o puntuación global, que se calcula más comúnmente sumando las puntuaciones para las 3 subescalas. También hay disponible una versión de escala análoga visual (VAS, por sus siglas en inglés) del WOMAC. Se autoadministra el cuestionario y lleva de 5 a 10 minutos completarlo.

«Paciente» significa un ser humano.

«Tratar» o «trato» o «tratamiento» se refiere a prevenir, proporcionar alivio sintomático, o curar la enfermedad, trastorno o afección.

«Cantidad terapéutica/cantidad eficaz» significa que llega a estar disponible suficiente compuesto por la vía de administración apropiada para tratar el trastorno, la afección o la enfermedad del paciente.

En algunas realizaciones, la administración puede hacerse por la mañana o por la noche, justo antes del periodo de sueño o en cualquier momento del día.

Sin embargo, en casos específicos, pueden ser apropiadas diferentes dosis; estas dosis están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Según la práctica habitual, la dosis adecuada para cada paciente la determina el médico de acuerdo con, por ejemplo, la vía de administración, el peso y la respuesta del paciente.

Listado de abreviaturas:

AA: Acontecimiento adverso

ALT: Alanina aminotransferasa

IC: Intervalo de confianza

AH: Ácido hialurónico

hsCRP: Proteína C-reactiva de alta sensibilidad

IKK β : Inhibidor de factor nuclear kappa-B cinasa subunidad beta

PNI: Proporción Normalizada Internacional

MRI (en inglés): Imagen de Resonancia Magnética

NF- κ B: Factor nuclear-kappa B

Los AINE: Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

A: Artrosis

FS: Fluido sinovial

AAET: Acontecimiento adverso que emerge del tratamiento

WOMAC: Western Ontario MacMaster

Figuras:

Figura 1: Gráfica de resumen de subpuntuaciones de WOMAC para el dolor (cambio absoluto desde el inicio) por población tratamiento - eficacia

Figura 2: Gráfica de resumen de subpuntuaciones de WOMAC para el dolor (cambio absoluto desde el inicio) por población tratamiento y derrame al inicio - eficacia

5 La invención inmediata se ilustra por los datos clínicos a continuación.

Ejemplo 1: Ensayo clínico para valorar la eficacia clínica de una dosis unitaria de compuesto A en el alivio de los síntomas de pacientes con artrosis de rodilla

El objetivo de este estudio fue valorar en pacientes con artrosis de rodilla, la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una dosis intraarticular unitaria de compuesto A.

10 Este fue un estudio bicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis unitaria. A continuación de una revisión de los datos de seguridad hasta el día 28 de la parte 1 de este estudio, la segunda parte del estudio valoró la eficacia de una dosis unitaria de compuesto A, seleccionada de la dosis máxima administrada/tolerada de la parte 1 (60 mg), en el alivio de los síntomas de pacientes con artrosis de rodilla.

15 Se llevó a cabo la detección sistemática a los 28 días de la dosificación. A continuación de la dosis unitaria de la medicación en estudio administrada por inyección intraarticular el día 1, cada paciente permaneció en la unidad de estudio durante 4 horas después de la dosificación y si no había dificultad con la tolerabilidad, se despidió a los pacientes indicándoles que regresaran periódicamente para consultas externas. Se siguió a cada paciente hasta el día 168 (consulta de final del estudio); por lo tanto, el periodo de estudio fue de 28 semanas.

20 Se suministró compuesto A como una torta liofilizada (que tiene que reconstituirse en agua para inyección para administración intraarticular) en viales que contenían 20, 40 y 80 miligramos totales de compuesto A activo. El placebo fue disolución salina al 0,9 % comercialmente disponible para la inyección.

Se valoró la seguridad por monitorización de acontecimientos adversos (AA), evaluaciones de laboratorio clínico estándares, examen físico, valoraciones de señales vitales y electrocardiograma (ECG), tolerabilidad local en el sitio de la inyección y valoraciones de la articulación de la rodilla (derrame/empeoramiento del derrame).

25 Se usaron las siguientes subescalas del índice WOMAC para valorar la actividad del fármaco sobre el dolor, la rigidez y la función física. Cada elemento se calificará sobre la base de los síntomas del paciente durante las últimas 48 horas mediante una escala de Likert de 5 puntos: ninguno, leves, moderados, graves o muy graves.

1. Subescala del dolor

Cinco elementos:

- 30 i. Dolor al caminar,
ii. dolor al subir escaleras,
iii. dolor por la noche,
iv. dolor en reposo,
v. dolor al soportar peso.

35 2. Subescala de rigidez

Dos elementos:

- i. Rigidez por la mañana,
ii. rigidez durante el día.

3. Subescala de función física

40 Diecisiete elementos:

- i. Bajar escaleras,
ii. subir escaleras,
iii. levantarse del asiento,
iv. ponerse de pie,

- v. agacharse al suelo,
- vi. caminar por el piso,
- vii. montarse o bajarse del coche,
- viii. ir de tiendas,
- ix. ponerse los calcetines,
- x. levantarse de la cama,
- xi. quitarse los calcetines,
- xii. acostarse en la cama,
- xiii. entrar y salir de la bañera,

5

- xiv. sentarse,
- xv. sentarse o levantarse del inodoro,
- xvi. tareas domésticas pesadas,
- xvii. tareas domésticas ligeras.

10

El extremo primario fue la subescala de dolor de WOMAC el día 56 para evidencia de la eficacia (cambio desde el inicio).

15

Los criterios de inclusión son:

- Diagnóstico de artrosis de rodilla primaria basado en lo siguiente:
 - Evidencia por rayos X o MRI en los últimos seis meses de estrechamiento del espacio articular y formación de osteofito - los pacientes tendrán clasificación de Kellgren and Lawrence II/III,
 - Puntuación de WOMAC total 24-72 y
 - Cumplimiento de los criterios clínicos y radiográficos del American College of Rheumatology para la artrosis.

20

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes menores de 40 años,
- Mujeres con potencial para procrear (para inclusión, las mujeres deberían estar esterilizadas más de 3 meses o ser posmenopáusicas más de 12 meses)

25

La mujer con menopausia se define como mayor de 60 años o que es amenorreica durante al menos 2 años con nivel de FSH en plasma >30 UI/L),

- cualquier afección crónica no controlada o hallazgo de laboratorio que, en la opinión del investigador principal, pueda aumentar el riesgo potencialmente del paciente,
- parámetros de coagulación anormales: fuera de la variación PNI 0,85-1,14, tiempo de tromboplastina parcial activado >33 s, plaquetas <140 x 10⁹/L,
- daño renal de moderado a grave - depuración de creatinina estimada (Cockcroft-Gault) <50 ml/min,
- enfermedad hepatobiliar subyacente y/o ALT elevada >2 LSN (límite superior de la normalidad),
- hsCRP >2 LSN,
- hemoglobina <10 g/dl, recuento de glóbulos blancos (RGB) <3 x 10⁹/L,
- artritis secundaria: por ejemplo, enfermedad autoinmunitaria, displasia articular, necrosis aséptica, acromegalia, enfermedad de Paget, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Gaucher, síndrome de Stickler, infección articular, hemofilia, hemocromatosis, enfermedad por depósitos de pirofosfato de calcio o artropatía neuropática, cualquiera que sea su causa,

30

35

40

- presencia de anormalidad cutánea local en la articulación de la rodilla afectada,
- inyección intraarticular en 3 meses,
- incapaz de mantenerse durante al menos 2 semanas previas al comienzo del estudio con paracetamol o metamizol como analgésico (después del día 84 se les da a los pacientes un fármaco antiinflamatorio no esteroideo si es necesario para proporcionar un mejor control de los síntomas de la artrosis),
- cualquier producto de investigación en 3 meses o
- cualquier paciente que se dude que cumpla los requerimientos del estudio.

Análisis de variables de la eficacia:

Usando la población de eficacia del análisis primario y para subpuntuación de WOMAC para el dolor el día 56, se computaron las diferencias medias del tratamiento (compuesto A menos placebo) en el cambio desde el inicio y su límite superior del 95 % unilateral del intervalo de confianza usando modelos de efectos fijos lineales con términos fijos para el grupo de tratamiento y sexo y con una matriz varianza/covarianza R desestructurada en el grupo de tratamiento para un paciente en bloques de sexos, usando SAS Proc Mixed®. En el caso de problemas de convergencia, se exploraron otras estructuras de varianza-covarianza.

Descripción de variable(s) de la eficacia:

Se midieron las señales y los síntomas de artrosis con un instrumento estándar como índice de WOMAC.

El índice de WOMAC consiste en 24 consultas en subescalas en 3 dimensiones:

- Subescala del dolor (5 elementos)
- subescala de la rigidez (2 elementos)
- subescala de la función física (17 elementos)

Cada elemento se calificó mediante una escala de Likert de 5 puntos: ninguno (=0), leve (=1), moderado (=2), grave (=3) y muy grave (=4).

Se calculó una puntuación de WOMAC total y una subpuntuación de WOMAC para cada dimensión.

Análisis de diferencias medias del tratamiento en puntuaciones de WOMAC:

Se condujo un análisis de apoyo para el análisis primario en pacientes de la población de eficacia y con al menos una medición de la subpuntuación de WOMAC posdosis, usando una propuesta de la última observación realizada (LOCF, por sus siglas en inglés) hasta el día 56.

Se analizaron la puntuación de WOMAC total y la subpuntuación de WOMAC para la rigidez y la función física de la misma manera que para el análisis primario de la subpuntuación de WOMAC para el dolor.

Se estimó la diferencia media del tratamiento entre grupos con límite superior del 95 % unilateral del IC para todos los demás días para todas las puntuaciones. Se proporcionan las gráficas de perfil del tiempo de las diferencias medias del tratamiento con límite superior del 95 % unilateral del IC.

Para cada puntuación de WOMAC (total y subpuntuaciones), se proporcionaron la magnitud del efecto basada en la diferencia media del tratamiento estimada (en las estructuras del modelo de los efectos fijos) en el cambio desde el inicio entre los grupos (activo frente a placebo) cada día con su correspondiente IC del 95 %.

Resultados:

Seguridad:

El análisis de seguridad se basó en la revisión de la estadística descriptiva y los datos individuales para los AA, laboratorio clínico, señales vitales y parámetros del ECG. Se codificaron los acontecimientos adversos según el Medical Dictionary for Regulatory Activities (versión 15.1) y se tabularon los números de individuos con AA que emergen del tratamiento (los AAET) (recuentos y porcentajes). Para laboratorio clínico, las señales vitales y los datos de ECG, los análisis de anormalidades se basaron en las definiciones de anormalidades potencialmente significativas clínicamente (las APSC; definiciones según la versión 2.0 fechada el 14 de septiembre de 2009). La tolerancia/tolerabilidad local en el sitio de la inyección se resume por estadística descriptiva.

Las dosis unitarias de compuesto A, 60 mg, fueron toleradas en pacientes con artrosis de rodilla. La artralgia fue el AAET más frecuente después de administración de compuesto A o placebo, seguido por reacciones en el sitio de

inyección. En general, no hubo diferencia entre compuesto A y placebo (solución salina al 0,9 %) para los AAET indicados y su importancia, incluyendo reacciones locales en el sitio de inyección.

Las características demográficas al inicio se presentan en la tabla 1. En general, la edad media y el índice de masa corporal (IMC) fueron similares entre los dos grupos de tratamiento y fueron típicos para esta población de pacientes. En la población en general, las mujeres fueron algo más numerosas, pero la proporción hombre : mujer fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento; sin embargo, los hombres predominaron en el grupo de derrame con placebo.

Tabla 1: Demografía y características del sujeto al inicio por tratamiento y derrame (población de la seguridad)

	Placebo (N=66)			Compuesto A 60 mg (N=64)		
	sin derrame (N = 50)	con derrame (N = 16)	Todo (N = 66)	sin derrame (N = 52)	con derrame (N = 12)	Todo (N = 64)
Edad (años)						
Número	50	16	66	52	12	64
Media (DE)	62,5 (8,2)	63,1 (8,6)	62,6 (8,2)	61,5 (7,6)	63,7 (7,1)	61,9 (7,5)
Mín. : Máx.	40 : 77	47 : 77	40 : 77	47 : 81	52 : 74	47 : 81
Sexo [n (%)]						
Número	50	16	66	52	12	64
Hombre	19 (38,0 %)	11 (68,8 %)	30 (45,5 %)	23 (44,2 %)	6 (50,0 %)	29 (45,3 %)
Mujer	31 (62,0 %)	5 (31,3 %)	36 (54,5 %)	29 (55,8 %)	6 (50,0 %)	35 (54,7 %)
Raza [n (%)]						
Número	50	16	66	52	12	64
Caucásica/blanca	50 (100 %)	16 (100 %)	66 (100 %)	51 (98,1 %)	12 (100 %)	63 (98,4 %)
Asiática/oriental	0	0	0	1 (1,9 %)	0	1 (1,6 %)
Altura (cm)						
Número	50	16	66	52	12	64
Media (DE)	169,1 (8,8)	173,1 (8,7)	170,1 (8,9)	170,8 (11,0)	169,4 (10,1)	170,5 (10,8)
Mín. : Máx.	151 : 192	160 : 190	151 : 192	147 : 199	156 : 184	147 : 199
Peso (kg)						
Número	50	16	66	52	12	64
Media (DE)	85,84 (16,64)	87,86 (11,94)	86,33 (15,57)	81,98 (17,57)	84,53 (17,62)	82,46 (17,47)
Mín. : Máx.	55,7 : 140,9	67,5 : 109,0	55,7 : 140,9	48,3 : 137,4	61,0 : 116,9	48,3 : 137,4

	Placebo (N=66)			Compuesto A 60 mg (N=64)		
	sin derrame (N = 50)	con derrame (N = 16)	Todo (N = 66)	sin derrame (N = 52)	con derrame (N = 12)	Todo (N = 64)
IMC (kg/m ²)						
Número	50	16	66	52	12	64
Media (DE)	29,94 (4,94)	29,42 (4,17)	29,81 (4,74)	28,07 (5,47)	29,49 (6,46)	28,34 (5,64)
Mín. : Máx.	20,1 : 45,5	23,7 : 36,5	20,1 : 45,5	19,7 : 47,5	23,2 : 48,0	19,7 : 48,0
Nota: Paciente con derrame se define como fluido sinovial >0 ml y paciente sin derrame se define como fluido sinovial =0 ml o que falta.						

Eficacia

5 El extremo de eficacia primaria para el estudio fue el efecto sobre la subpuntuación del dolor de WOMAC el día 56. El compuesto A no tuvo efecto ni clínicamente significativo ni estadísticamente significativo sobre las subpuntuaciones del dolor de WOMAC (figura 1 y tabla 2) o las otras subpuntuaciones de WOMAC o la puntuación total. Las magnitudes del efecto para las subpuntuaciones de WOMAC variaron de 0,12 a -0,04 (negativo indica un efecto positivo de fármaco contra placebo).

Tabla 2: Sumario de análisis estadístico de cambios absolutos desde el inicio en la puntuación de WOMAC el día 56 (población de la eficacia)

	Placebo		Compuesto A 60 mg		Compuesto A 60 mg frente a placebo		
Parámetro	N	Estimado	N	Estimado	Estimado	valor p unilateral	Magnitud del efecto (IC del 90 %)
subpuntuación de WOMAC para el dolor	66	-2,2783	64	-1,8229	0,4554	0,7895	0,12 (-0,167 a 0,411)
subpuntuación de WOMAC para rigidez	66	-0,8833	64	-0,9406	-0,0573	0,4082	-0,04 (-0,324 a 0,253)
subpuntuación de WOMAC para función física	66	-8,4820	64	-7,7966	0,6854	0,6426	0,06 (-0,233 a 0,344)
puntuación de WOMAC total	66	-11,6062	64	-10,5566	1,0495	0,6577	0,06 (-0,227 a 0,350)
IC: Intervalo de confianza							

10

Sin embargo, se llevó a cabo un análisis adicional para este estudio en los pacientes que presentaron derrame, esos

de los que se retiró FS (variando entre 0,2 ml y 113 ml).

5 Se realizó el análisis de los pacientes con un derrame al inicio (28 pacientes del total de 130 [21,5 %] (16 pacientes a los que se administró placebo y 12 pacientes a los que se administró compuesto A) y mostraron sorprendentemente un efecto significativo de compuesto A sobre la puntuación del dolor de WOMAC, puntuación de WOMAC total y puntuaciones de función física de WOMAC el día 56, que corresponde a magnitudes del efecto de 0,55; 0,66 y 0,66, respectivamente (que corresponde a valores p 0,07; 0,04 y 0,04 respectivamente), véanse la figura 2 y la tabla 3.

Tabla 3: Sumario del análisis estadístico de cambio absoluto desde el inicio en la puntuación de WOMAC el día 56 - población de eficacia para pacientes con derrame

	Placebo		Compuesto A 60 mg		Compuesto A 60 mg frente a placebo		
Parámetro	N	Estimado	N	Estimado	Estimado	valor p unilateral	Magnitud del efecto (IC del 90 %)
subpuntuación de WOMAC para el dolor	16	-1,2488	12	-2,9701	-1,7213	0,0745	-0,55 (-1,189 a 0,092)
subpuntuación de WOMAC para rigidez	16	-0,2645	12	-1,1672	-0,9028	0,0323	-0,71 (-1,355 a -0,057)
subpuntuación de WOMAC para función física	16	-6,1469	12	-12,9658	-6,8188	0,0434	-0,66 (-1,300 a -0,008)
puntuación de WOMAC total	16	-7,7199	12	-17,0761	-9,3562	0,0426	-0,66 (-1,303 a -0,011)
IC: Intervalo de confianza							
Paciente con derrame se define como fluido sinovial >0 ml y paciente sin derrame se define como fluido sinovial =0 ml.							

10 Por lo tanto, el compuesto A ha demostrado una eficacia significativa en un subgrupo de pacientes con artrosis, es decir, pacientes que muestran artrosis en la rodilla y con derrame; por lo tanto, puede usarse con seguridad en el tratamiento de dolor asociado a artrosis en este subgrupo de pacientes.

REIVINDICACIONES

1. La [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso en el tratamiento del dolor asociado a artrosis de rodilla en pacientes con derrame.
- 5 2. La [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso según la reivindicación 1, en pacientes con derrame y sinovitis.
3. La [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso según cualquier reivindicación 1 o 2, en donde se administra como una dosis intraarticular unitaria.
- 10 4. La [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso según la reivindicación 3, en donde una dosis intraarticular unitaria es de 15 a 60 mg.
5. La [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico para uso según la reivindicación 4, en donde una dosis intraarticular unitaria es 60 mg.
- 15 6. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico como principio activo y excipientes farmacéuticamente aceptables para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 6, en donde una cantidad eficaz es de 15 a 60 mg.
8. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7, en donde una cantidad eficaz es 60 mg.

Figura 1

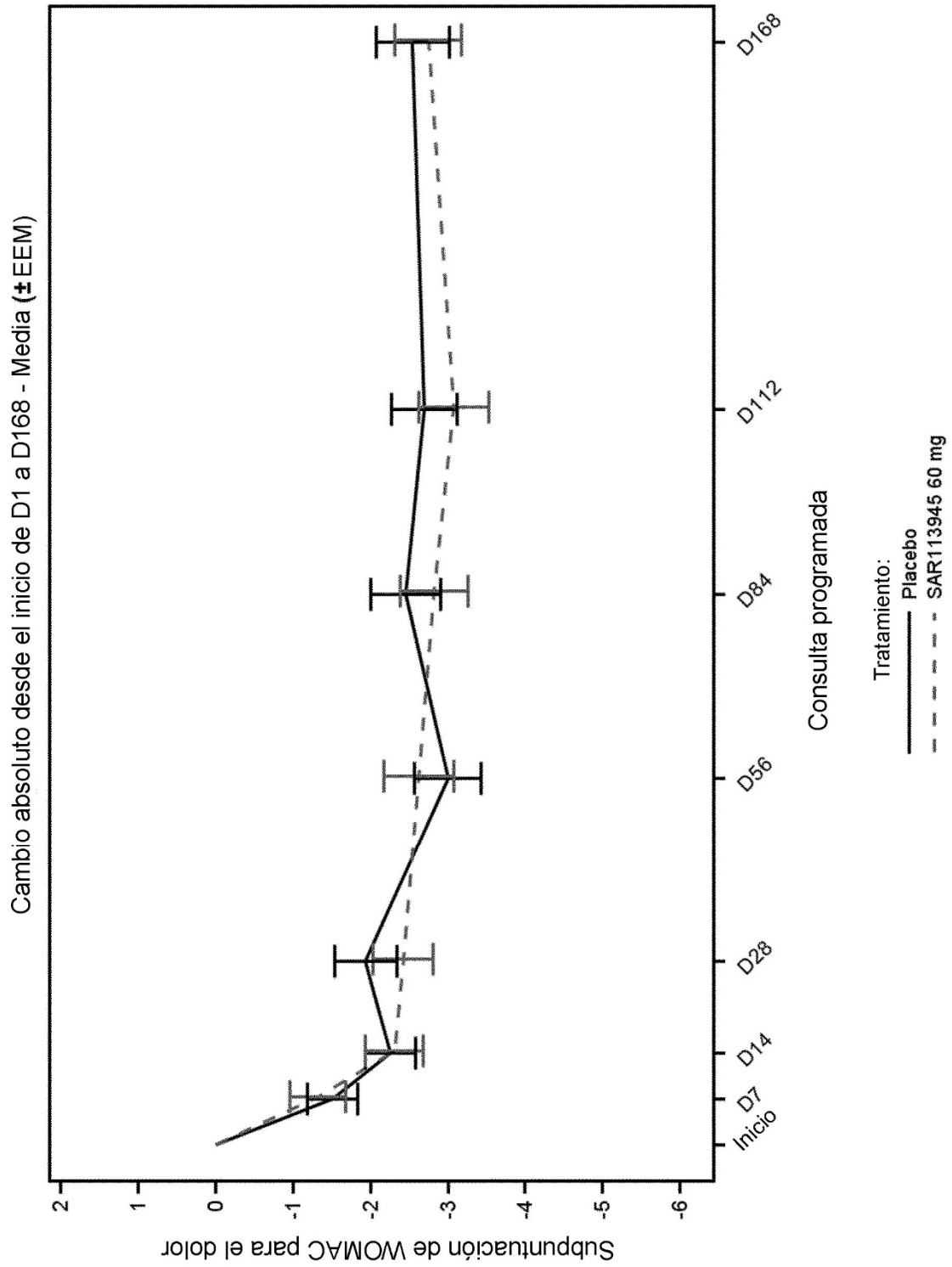


Figura 2

