

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 762**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 17/14** (2006.01)

**A61K 47/06** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2016 PCT/EP2016/072531**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.03.2017 WO17050891**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2016 E 16775134 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3352734**

54 Título: **Tratamiento de la alopecia areata**

30 Prioridad:

**24.09.2015 EP 15186644**  
**29.09.2015 JP 2015190849**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.08.2020**

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (50.0%)**  
**Industriparken 55**  
**2750 Ballerup, DK y**  
**JAPAN TOBACCO INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SIERRA, MICHAEL;**  
**LABUDA, TORD;**  
**TANIMOTO, ATSUO y**  
**SHINOZAKI, YUICHI**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 779 762 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

Tratamiento de la alopecia areata

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo uso farmacéutico de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata que contiene 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo.

Antecedentes de la invención

15 La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune que produce una pérdida de cabello que varía en presentación, desde parches circulares en el cuero cabelludo que a menudo experimentan resolución espontánea, para completar la pérdida de cabello que puede persistir de por vida. Actualmente no hay tratamientos aprobados por la FDA para AA, y los regímenes de tratamiento para pacientes con enfermedad grave son empíricos y con frecuencia insatisfactorios.

Lista de citas

20

Literatura de Patente:

Literatura de Patente 1: Documento JP 2011-46700 A (Japan Tobacco Inc.)

25 Literatura de Patente 2: Documento WO2011/013785 (Japan Tobacco Inc.)

Literatura no de Patente:

30 Literatura no de Patente 1: MCELWEE, KJ y otros Experimental induction of alopecia areata-like hair loss in C3H/HeJ mice using full-thickness skin grafts. J Invest Dermatol. Nov 1998, Vol. 111, núm. 5, páginas 797-803.

Resumen de la invención

35 La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con propósitos informativos. Cualesquiera referencias en la descripción respecto a los métodos de tratamiento (y usos de los compuestos reivindicados) se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

40 (A):

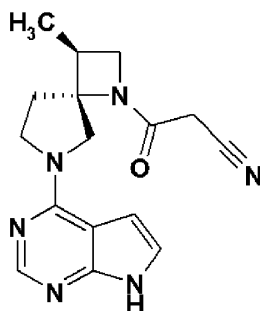
El problema a resolver por la invención es proporcionar un nuevo uso farmacéutico de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo.

45 Los presentes inventores encontraron por primera vez que 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es eficaz para el tratamiento o prevención de la alopecia areata y que 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es eficaz como agente tópico para tratar la alopecia areata o un agente tópico para prevenir la alopecia areata, y lograron la presente invención.

50 Específicamente, la presente invención incluye los siguientes aspectos.

[1]Un agente terapéutico o preventivo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural química:

55



60

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

[2]El agente terapéutico o preventivo para el uso de [1], en donde el agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata es un agente tópico.

[3]El agente terapéutico o preventivo para el uso de [2], en donde el agente tópico es un ungüento.

[4]El agente terapéutico o preventivo para el uso de [3], en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo en el ungüento de [3]es 0,3 % en peso.

[5]El agente terapéutico o preventivo para el uso de [3], en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo en el ungüento de [3] es 1 % en peso.

[6]El agente terapéutico o preventivo para el uso de [3], en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo en el ungüento de [3] es 3 % en peso.

Se describe además un nuevo uso farmacéutico de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo.

Se describe además el uso de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo en el tratamiento de la alopecia areata.

Se describe además el uso anterior administrado como una aplicación dos veces al día.

Se describe además el uso anterior administrado en una concentración de 30 mg/g.

Se describe además el uso anterior administrado en una concentración de 10 mg/g.

Se describe además el uso anterior administrado en una concentración de 5 mg/g.

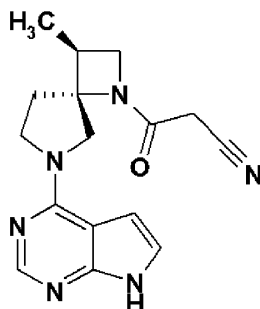
Breve descripción de los dibujos

Figura 1 Un gráfico que ilustra la promoción del crecimiento del cabello por el Compuesto A en un modelo de alopecia de ratón C3H/HeJ. (Ejemplo 1)

Figura 2 Un gráfico que ilustra la promoción del crecimiento del cabello por el Compuesto A en un modelo de alopecia de ratón C3H/HeJ. (Ejemplo 2)

Los términos y frases usados en la presente descripción se definen a continuación:

Un compuesto representado por la siguiente Fórmula estructural química:



se llama Compuesto A.

El nombre químico del Compuesto A es 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo.

El Compuesto A puede producirse de acuerdo con el método descrito en la Preparación 6 de la Literatura de Patentes 1 y 2.

Se sabe que el compuesto A inhibe a JAK.

- La "sal farmacéuticamente aceptable" puede ser cualesquiera sales no tóxicas del Compuesto A, e incluye una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica y una sal con un aminoácido, etc.
- 5 La sal con un ácido inorgánico incluye una sal con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.
- La sal con un ácido orgánico incluye sal con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.
- 10 La sal con una base inorgánica incluye sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio, etc.
- La sal con una base orgánica incluye una sal con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, dicitohexilamina, N,N'-dibenziletildiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina meglumina, etc.
- 15 La sal con un aminoácido incluye una sal con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.
- De acuerdo con métodos bien conocidos, cada sal puede obtenerse mediante reacción del Compuesto A con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido.
- 20 El compuesto A puede marcarse con isótopos (por ejemplo,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ , etc.).
- Preferentemente, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el Compuesto A sustancialmente purificado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Uno más preferible es el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se purifica con una pureza de 80 % o más.
- 25 La "composición farmacéutica" incluye una preparación oral tal como tableta, cápsula, gránulo, polvo, pastilla, jarabe, emulsión y suspensión, o una preparación parenteral tal como agente tópico, supositorio, inyección, gotas para los ojos, fármaco nasal y fármaco pulmonar. Un ejemplo preferible de la "composición farmacéutica" es un agente tópico. Un ejemplo más preferible de la "composición farmacéutica" es un ungüento.
- 30 La composición farmacéutica de la presente invención se produce al mezclar apropiadamente el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un tipo de portadores farmacéuticamente aceptables en cantidades apropiadas de acuerdo con métodos conocidos en el campo técnico de la preparación medicinal. El contenido del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica depende de sus formas de dosificación, cantidades de dosificación, etc., y, por ejemplo, es de 0,1 a 100 % en peso de la composición completa. Por ejemplo, el contenido es 0,25, 0,30, 0,50, 0,75, 1,0, 1,25, 1,50, 1,75, 2,00, 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50, 3,75 o 4,00% en peso de la composición completa. Un contenido preferible del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica es 0,3 % en peso, 0,5 % en peso, 1 % en peso o 3 % en peso de la composición completa. Con respecto a esto, cada valor numérico puede aumentarse o disminuirse en un incremento de 0,25. Preferentemente, cada valor numérico puede aumentarse o disminuirse en un incremento de 0,1.
- 35 El término "cantidad eficaz", como se usa en la presente descripción, significa una dosis que es suficiente para que sea eficaz para el tratamiento del paciente en comparación con ningún tratamiento.
- 45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto como se usa en la presente descripción significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para este propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o daño, así como también del peso y estado general del sujeto.
- 50 El "portador farmacéuticamente aceptable" incluye varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionales para materiales farmacéuticos, por ejemplo, un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un fluidizante y un lubricante para preparaciones sólidas, un solvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente de tonicidad, un tampón y un agente calmante para preparaciones líquidas, y una base, un emulsionante, un humectante, un estabilizador, un agente estabilizante, un dispersante, un plastificante, un regulador de pH, un promotor de absorción, un agente gelificante, un antiséptico, una carga, un resolvente, un agente solubilizante y un agente de suspensión para preparaciones semisólidas. Además, si es necesario, puede usarse un aditivo que incluya un agente conservante, un agente antioxidante, un colorante y un agente edulcorante.
- 55 El "excipiente" incluye lactosa, azúcar blanda blanca, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábiga, etc.
- 60
- 65

- El "desintegrante" incluye carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, etc.
- 5 El "aglutinante" incluye hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, azúcar blanca ligera, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa de sodio, goma arábica, etc.  
El "fluidizante" incluye ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio, etc.
- 10 El "lubricante" incluye estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc.
- El "solvente" incluye agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, etc.
- 15 El "agente solubilizante" incluye propilenglicol, D-manitol, bencilbenzoato, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.
- El "agente de suspensión" incluye cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerilo, etc.
- 20 El "agente de tonicidad" incluye glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, D-manitol, etc.
- El "tampón" incluye hidrógeno fosfato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.
- 25 El "agente calmante" incluye alcohol bencílico, etc.
- La "base" incluye agua, aceites animales o vegetales (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de ricino, escualano, etc.), alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol, propanol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, fenol, etc.), ácidos grasos superiores y ésteres de los mismos, ceras, alcoholes superiores, alcoholes polihídricos, hidrocarburos (por ejemplo, parafina blanda, parafina líquida, parafina, parafina dura, etc.), vaselina hidrofílica, lanolina purificada, ungüento absorbente, lanolina hidratada, ungüento hidrófilo, almidón, pululano, goma arábica, goma de tragacanto, gelatina, dextrano, derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilo (por ejemplo, polímero de carboxivinilo, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, etc.), propilenglicol, macrogol (por ejemplo, macrogol 200 a 600, etc.) y combinaciones de dos o más tipos de estos. Preferentemente, la base es una combinación de parafina blanda blanca, parafina dura y escualano.
- 30
- 35 El "agente conservante" incluye parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, ácido sórbico, etc.
- El "agente antioxidante" incluye sulfito de sodio, ácido ascórbico, etc.
- 40 El "colorante" incluye colorante alimentario (por ejemplo, Food Red Núm. 2 o Núm. 3, Food Yellow Núm. 4 o Núm. 5, etc.),  $\beta$ -caroteno, etc.
- 45 El "agente edulcorante" incluye sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, etc.
- Preferentemente, el portador es una combinación de parafina blanda blanca, parafina dura y escualano. La parafina blanda blanca, la parafina dura y el escualano pueden combinarse en una relación de mezcla de 70 a 90 % en peso, de 5 a 10 % en peso y de 5 a 20 % en peso, respectivamente. Un ejemplo de preparación preferible contiene Compuesto A, parafina blanda blanca,  $5 \pm 2$  % en peso de parafina dura y  $10 \pm 2$  % en peso de escualano.
- 50 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, local, rectal, intravenosa, etc.) a un mamífero excepto un ser humano (por ejemplo, un ratón, una rata, un hámster, un conejillo de indias, un conejo, un gato, un perro, un cerdo, una vaca, un caballo, una oveja, un mono, etc.) así como también a un ser humano. Una cantidad de dosificación depende de los sujetos, enfermedades, síntomas, formas de dosificación, vías de administración, etc., y usualmente está, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 1 g por día en términos del contenido del Compuesto A como ingrediente activo. La dosis puede administrarse de una vez o en diversas dosis divididas.
- 55 Puede aplicarse un agente tópico, por ejemplo, por aplicación, unción o rociado, en dependencia de la forma de dosificación, etc. Puede seleccionarse una cantidad de aplicación del agente tópico en el área afectada en dependencia del contenido del ingrediente activo, etc., y el agente tópico puede aplicarse, por ejemplo, de una vez o en diversas cantidades divididas por día. La aplicación preferible es una vez al día o dos veces al día.
- 60 La frase "JAK" se refiere a una o más enzimas de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 que pertenecen a la familia JAK.
- 65

La frase "inhibir JAK" se refiere a las funciones inhibitoras de JAK para desaparecer o atenuar su actividad, e inhibir una o más enzimas que pertenecen a la familia JAK.

5 La frase "inhibir JAK" se refiere preferentemente a "inhibir JAK humana". La inhibición de funciones o la desaparición o atenuación de la actividad se realiza preferentemente en situaciones de aplicación clínica humana.

10 El "inhibidor de JAK" pueden ser cualesquiera sustancias que inhiban la JAK, y puede ser, por ejemplo, compuestos de bajo peso molecular, ácido nucleico, polipéptido, proteína, anticuerpo, vacuna, etc. El "inhibidor de JAK" es preferentemente un "inhibidor de JAK humana".

15 El inhibidor de JAK es preferentemente el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y con mayor preferencia el Compuesto A.

El término tratamiento usado en la presente descripción incluye la mejora de un síntoma, la prevención de un empeoramiento, el mantenimiento de una remisión, la prevención de una exacerbación y la prevención de una recurrencia. El término prevención se refiere a la supresión de la aparición de un síntoma.

20 El término tratamiento puede incluir además el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, la mejora, el alivio o atenuación de los síntomas y complicaciones, y/o la curación o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección.

El término tratamiento puede significar además el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno.

25 Los términos enfermedad, trastorno y afección como se usan en la presente descripción se usan indistintamente para especificar un estado de un paciente que no es el estado fisiológico normal de un ser humano.

Se describe además un método para tratar o prevenir la alopecia areata, caracterizado por administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo.

30 Se describe además una composición farmacéutica para tratar o prevenir la alopecia areata, que comprende 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 Se describe además el uso de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo para tratar o prevenir la alopecia areata.

40 El mamífero es un ser humano, un ratón, una rata, un hámster, un conejillo de indias, un conejo, un gato, un perro, un cerdo, una vaca, un caballo, una oveja, un mono, etc., y es preferentemente un ser humano. El ser humano es con mayor preferencia una persona que padece una enfermedad que necesita atención médica.

La presente invención es preferentemente un agente terapéutico o preventivo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata, que comprende el Compuesto A.

45 La presente invención es preferentemente una composición farmacéutica, que comprende el Compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento de la alopecia areata.

**B):**

50 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-1-il] -3-oxopropanonitrilo, compuesto A, se describió previamente en la Literatura de Patentes 1 y 2 como un inhibidor de la quinasa JAK. Como uno de los aspectos, la presente invención describe su efecto en el tratamiento tópico de la alopecia. El compuesto puede formularse en un ungüento que contiene el compuesto activo en 30 mg/g, parafina blanda blanca, parafina dura y escualano. El tratamiento de la alopecia puede ser al menos aplicaciones dos veces al día. La duración del tratamiento puede ser de al menos 12 semanas.

55 La invención proporciona así los siguientes aspectos:

- 60 1. 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata.
2. El compuesto de acuerdo con lo anterior para su uso en el tratamiento tópico de la alopecia areata
3. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores administrado como una aplicación dos veces al día durante 12 semanas.
4. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores administrado en un ungüento.
- 65 5. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores administrado como concentración de 30 mg/g.

6. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores administrado como concentración de 10 mg/g.
7. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores administrado como concentración de 5 mg/g.
- 5 En cualquiera de los aspectos de la invención de acuerdo con los aspectos anteriores, la invención proporciona, además:
- el compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene -un tamaño de área de aplicación de 200 cm<sup>2</sup> a 700cm<sup>2</sup> o 30 % a 100 % del área del cuero cabelludo.
- 10 En cualquiera de los aspectos de la invención de acuerdo con los aspectos anteriores, la invención proporciona, además:
- un intervalo de dosificación de 1,7 mg/cm<sup>2</sup> del Compuesto A.
- 15 En modalidades de la invención y relacionadas con cualquiera de los aspectos anteriores, se prefieren las siguientes modalidades de la invención:
- En una modalidad preferida, hay un cambio en la puntuación SALT de la Visita 2 (Día 1, línea base) a la Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento).
- 20 En otra modalidad preferida, el perfil de seguridad de los AE informados. La exposición y los datos de seguridad estándar son aceptables.
- En otras modalidades, los siguientes parámetros se mejoran (independientemente o juntos):
- 25
- Puntuación de SALT absoluto
  - Cambio de puntuación SALT desde la línea base
  - Cambio en el porcentaje de la puntuación SALT desde la línea base
  - El evento de tener como mínimo una reducción de 50 % en la puntuación SALT en la visita 6 (12 semanas, final del tratamiento) en comparación con la línea base (día 1, línea base).
- 30
- Largo del cabello
  - Tasa de crecimiento del cabello
  - Grosor relativo del cabello
  - Tipo de cabello (cabello vellus, cabello terminal)
  - Color del cabello
- 35
- Evaluación global de la regeneración del cabello basada en fotografías estandarizadas.
  - Evaluación global del sujeto de la regeneración del cabello (SGA)
  - Derivación de puntos finales de la alopecia areata *Calidad de vida*
  - Derivación de los puntos finales del Cuestionario de satisfacción con el tratamiento, alopecia areata es la causa más común de pérdida de cabello inducida por inflamación. Es una enfermedad autoinmune de pérdida de cabello mediada por células T que comúnmente produce parches de calvicie en el cuero cabelludo. La enfermedad tiene un curso impredecible y actualmente no hay cura ni opciones terapéuticas satisfactorias que den como resultado una remisión a largo plazo. La alopecia areata tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida y la autoestima, y existe una gran necesidad médica no satisfecha de nuevas opciones de tratamiento eficaces. En Estados Unidos, la alopecia areata afecta aproximadamente a 4,5 millones de personas y la tasa de incidencia se estima entre 0,1 % y 0,2 %. La presentación clínica de la pérdida de cabello es variable. La presentación más común es la alopecia areata (90 %) con uno o más parches de calvicie circunscritos en el cuero cabelludo. Típicamente, la piel afectada no tiene signos de inflamación. Los pelos cortos y frágiles (el llamado signo de exclamación) a menudo se ven en la periferia de las lesiones. Aproximadamente 7 % de los pacientes pueden progresar a alopecia total con una pérdida total de cabello en el cuero cabelludo o alopecia universal con pérdida de cabello en el cuero cabelludo y el cuerpo. Algunos pacientes experimentan un tipo difuso de alopecia areata o pérdida preferencial de cabello pigmentado. Se observan cambios en las uñas en 20 % de los pacientes. La regeneración espontánea del cabello puede ocurrir en 50 % de los pacientes dentro de un año y particularmente en casos leves. La terapia actual basada en evidencia se limita a corticosteroides tópicos (que incluyen inyección) o sistémicos y agentes sensibilizantes tales como la difenilciclopropenona y el dinitroclorobenceno. Sin embargo, el uso a largo plazo es a menudo inaceptable y con una eficacia decepcionante. No hay evidencia de eficacia para inmunosupresores sistémicos como metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclosporina A o azatioprina. Tampoco hay evidencia sólida de tacrolimus tópico, crioterapia o luz ultravioleta A combinada con psoralenos orales (PUVA). Debido a la falta de tratamientos eficaces y el impacto a menudo devastador en la calidad de vida de los pacientes, muchos pacientes están dispuestos a arriesgarse a los efectos adversos significativos de fármacos e intentar el uso no autorizado de varios tratamientos a pesar de la falta de evidencia que respalde los resultados satisfactorios o la seguridad.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60 Se describe además un ensayo clínico en donde el compuesto A reivindicado se usa de acuerdo con la presente invención, para comparar la eficacia del ungüento tópico dos veces al día con 30 mg/g de Compuesto A, con portador de ungüento durante 12 semanas en el tratamiento de la pérdida de cabello en sujetos con alopecia areata. La invención proporciona un tratamiento seguro de la alopecia areata mediante el uso del tratamiento anterior.

Como medida del crecimiento del cabello, se han definido los siguientes parámetros:

- curso del tiempo de la regeneración del cabello por puntuación SALT (absoluto, cambio absoluto, cambio porcentual) durante el tratamiento (para detalles sobre la puntuación SALT, ver más abajo)
- 5 • la regeneración del cabello mediante una evaluación global durante el tratamiento mediante el uso de fotografías estandarizadas y una revisión experta independiente.
- longitud del cabello, tasa de crecimiento, grosor relativo, tipo de cabello y color durante el tratamiento. Y como medidas subjetivas, además:
- 10 • Evaluación global del sujeto (SGA) de la regeneración del cabello durante el tratamiento
- Cuestionario de calidad de vida de Alopecia Areata en la línea base y al final del tratamiento
- Cuestionario de satisfacción del tratamiento para la medicación al final del tratamiento
- farmacocinética sistémica en estado estacionario (4 semanas de tratamiento).

15 En una modalidad preferida, hay un cambio en la puntuación SALT de la Visita 2 (Día 1, línea base) a la Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento).

En otra modalidad preferida, el perfil de seguridad de los AE informados. La exposición y los datos de seguridad estándar son aceptables.

20 En otras modalidades los siguientes parámetros se mejoran:

- Puntuación de SALT absoluto
- Cambio de puntuación SALT desde la línea base
- Cambio en el porcentaje de la puntuación SALT desde la línea base
- 25 • El evento de tener como mínimo una reducción de 50 % en la puntuación SALT en la visita 6 (12 semanas, final del tratamiento) en comparación con la línea base (día 1, línea base).
- Largo del cabello
- Tasa de crecimiento del cabello
- Grosor relativo del cabello
- 30 • Tipo de cabello (cabello vellus, cabello terminal)
- Color del cabello
- Evaluación global de la regeneración del cabello basada en fotografías estandarizadas.
- Evaluación global del sujeto de la regeneración del cabello (SGA)
- Derivación de puntos finales de la alopecia areata *Calidad de vida*
- 35 • Derivación de puntos finales del cuestionario de satisfacción del tratamiento

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

40 Experimento 1. Promoción del crecimiento del cabello por el Compuesto A en el modelo de alopecia de ratón C3H/HeJ.

Un efecto de promover el crecimiento del cabello por el Compuesto A se evaluó mediante el uso de un modelo de alopecia de ratón C3H/HeJ (Literatura no Patente 1).

45 Se preparó un espécimen de piel con un diámetro de 2 a 2,5 cm a partir de un ratón C3H/HeJJcl retirado (CLEA Japan, Inc.) que había desarrollado alopecia universal de forma espontánea, y se injertó en una región dorsal de cada una de los ratones hembras C3H/HeJJcl de ocho semanas de edad (CLEA Japan, Inc.). Veinte semanas después de la cirugía, se seleccionaron ratones que desarrollaron alopecia en todos sus cuerpos, y se aplicó un portador, 1 % en peso de una sustancia de prueba, 3 % en peso de la sustancia de prueba o una sustancia de control en la región dorsal en un volumen de 50 µl una vez al día durante 78 días. El día 1 fue un día en que comenzó la aplicación. El portador usado fue una mezcla que contenía parafina blanda blanca, parafina dura y escualano en una relación de mezcla de 85 : 5 : 10. Se usó el compuesto A como sustancia de prueba. Se usó un ungüento de valerato de betametasona (0,12 %) como sustancia de control.

55 El índice de crecimiento del cabello (HGI) en la región dorsal de cada uno de los ratones se determinó el día 1, día 7, día 15, día 29, día 43, día 57, día 71 y día 79. El HGI para cada uno de los ratones se calculó mediante medición, a simple vista, del nivel del estado de crecimiento de pelos (puntuación; 0: sin pelo, 1: incipiente, cortos y quebrados, 2: pelos escasos de longitud intermedia, 3: pelos de longitud y densidad normales) y el porcentaje (%) del área de piel en la que se produjo cada nivel de crecimiento de pelos, determinación del producto del nivel de estado de crecimiento de pelos (puntuación) con el porcentaje (%) del área de piel en la que se produjo su nivel de estado de crecimiento de pelos y después se suman todos los valores de los productos.



Los resultados se muestran en la Fig. 1.

Ejemplo 2

5 Experimento 2. Promoción del crecimiento del cabello por el Compuesto A en el modelo de alopecia de ratón C3H/HeJ

Un efecto de promover el crecimiento del cabello por el Compuesto A se evaluó mediante el uso de un modelo de alopecia de ratón C3H/HeJ (Literatura no Patente 1).

10 Se preparó un espécimen de piel con un diámetro de 2 cm a partir de un ratón C3H/HeJCl retirado (CLEA Japan, Inc.) que había desarrollado alopecia universal de forma espontánea, y se injertó en una región dorsal de cada una de los ratones hembras C3H/HeJCl de ocho semanas de edad (CLEA Japan, Inc.). Veinte semanas después de la cirugía, se seleccionaron ratones que desarrollaron alopecia en todos sus cuerpos, y se aplicó un portador, 0,3 % en peso de una sustancia de prueba, 3 % en peso de la sustancia de control en la región dorsal en un volumen de 50 µl una vez al día durante 84 días. El día 1 fue un día en que comenzó la aplicación. El portador usado fue una mezcla que contenía parafina blanda blanca, parafina dura y escualano en una relación de mezcla de 85 : 5 : 10. Se usó el compuesto A como sustancia de prueba. Se usó un ungüento de valerato de betametasona (0,12 %) como sustancia de control.

20 El índice de crecimiento del cabello (HGI) en la región dorsal de cada uno de los ratones se determinó el día 1, día 19, día 29, día 43, día 57, día 71 y día 85. El HGI para cada uno de los ratones se calculó mediante medición, a simple vista, del nivel del estado de crecimiento de pelos (puntuación; 0: sin pelo, 1: incipiente, cortos y quebrados, 2: pelos escasos de longitud intermedia, 3: pelos de longitud y densidad normales) y el porcentaje (%) del área de piel en la que se produjo cada nivel de crecimiento de pelos, determinación del producto del nivel de estado de crecimiento de pelos (puntuación) con el porcentaje (%) del área de piel en la que se produjo su nivel de estado de crecimiento de pelos y después se suman todos los valores de los productos.

Los resultados se muestran en la Fig. 2.

30 Ejemplo 3

Ensayo clínico:

35 Este ensayo clínico es un diseño de fase 2 de grupos en paralelo, de dos centros, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de 2 grupos, controlado por vehículo, con administración tópica dos veces al día del Compuesto A en un ungüento de 30 mg/g y vehículo del ungüento del Compuesto A durante 12 semanas a sujetos con alopecia areata.

40 Un total de 35 sujetos elegibles con afectación de alopecia areata al menos 30 % del área del cuero cabelludo (puntuación SALT  $\geq$  30) en la Visita1 (Selección) se aleatorizarán en una relación de 2:1 para el tratamiento activo con ungüento del Compuesto A 30 mg/g dos veces al día y vehículo del ungüento del Compuesto A dos veces al día respectivamente. Máximo 30 % de los sujetos inscritos deben clasificarse como alopecia total o universal.

45 El ensayo clínico se divide en una Fase de Selección (4 semanas de duración), Fase de Tratamiento (12 semanas de duración) y Fase de Seguimiento (12 semanas).

50 Los sujetos serán evaluados en la Visita 1 (hasta 28 días antes de la Visita 2 (Día 1, línea base). Las evaluaciones de eficacia se realizarán en la Visita 2, Visita 4 (4 semanas), Visita 5 (8 semanas) y Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento). Las evaluaciones de seguridad se realizarán en la Visita 2, Visita 3 (2 semanas), Visita 4 (4 semanas), Visita 5 (8 semanas), Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento) y Visita 7 (2 semanas de seguimiento, Fin del ensayo) y por visita telefónica en el día 3.

Para las evaluaciones exploratorias, se realizarán biopsias de punción cutánea y cuestionarios en la Visita 2 (Día 1, línea base) y la Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento).

Fase de Tratamiento: (Día 1 a la semana 12)

55 En la Visita 2 (Día 1, línea base) se volverá a verificar la elegibilidad y el consentimiento informado del sujeto y se realizarán evaluaciones para el registro de la línea base. Para los sujetos que antes de la aleatorización no son elegibles para la participación (fallas de selección), se completará un Formulario de Final del ensayo. Los sujetos serán aleatorizados e instruidos en la administración del producto de investigación (IP).

60 Los tubos con IP se pesarán antes y después de su uso. Los sujetos reciben un diario para documentar la administración de IP y el cumplimiento. Los sujetos tendrán Biopsia 1 y Biopsia 2 de piel tomadas del cuero cabelludo.

65 En el Día 3, se programa una Visita telefónica para preguntar sobre las reacciones en el sitio de la aplicación, los eventos adversos (AE) y para abordar cualesquiera preguntas relacionadas con el uso del IP. En caso de cualquier reacción en el sitio de aplicación o AE relacionados o posiblemente relacionados con el IP, o que de cualquier otra manera el investigador considere necesario, se planifica una visita no programada al sitio para una evaluación. En caso de que el sujeto mencione

un AE no relacionado (por ejemplo, dolor de rodilla), esto se documentará y se informará como un AE junto con la medicación concomitante.

5 En la Visita 3 (2 semanas) se revisarán las heridas de la biopsia y se retirarán las suturas. Además, se evaluará y registrará la seguridad.

10 En la Visita 4 (4 semanas), Visita 5 (8 semanas) y la Visita 6 (12 semanas Final del tratamiento) se registrarán las evaluaciones de eficacia y seguridad. En la Visita 6, a los sujetos también se les tomará una Biopsia de piel 3 del cuero cabelludo. El cumplimiento se verifica mediante pesaje del IP devuelto y la inspección del diario de tratamiento del sujeto. Se administran nuevo IP y diario excepto en la Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento).

Fase de Seguimiento: (2 semanas de seguimiento, Fin del Ensayo).

15 En la Visita 7 (seguimiento de 2 semanas, Fin del ensayo), se revisará la herida de la biopsia de la Visita 6 (12 semanas) y se retirarán las suturas. Además, se evaluarán y registrarán los AE y la medicación concomitante. Los sujetos tendrán el formulario de Final del Ensayo completado. Se planificará una visita no programada si hay AE en curso no serios en los sujetos de Fin del Ensayo (Visita 7).

20 Tamaño de muestra

25 En total, 35 sujetos serán aleatorizados en el ensayo. A partir de la experiencia clínica del investigador, se estima que aproximadamente 15 % se retirará antes del Fin del Tratamiento, lo que dará como resultado 30 sujetos evaluables para el punto final primario. El fallo de selección (es decir, consentimiento informado firmado, pero no aleatorizado) se estima en 20 %, lo que da como resultado la necesidad de evaluar a 44 sujetos. Los sujetos que se retiren del ensayo no serán reemplazados.

Aleatorización

30 Los sujetos elegibles que hayan firmado el ICF serán asignados al tratamiento de acuerdo con un cronograma de aleatorización en una relación de 2:1 ya sea para el ungüento del Compuesto A 30 mg/g como para el vehículo del ungüento del Compuesto A.

35 Para asegurar la relación 2:1 para los sujetos clasificados como AT o AU, se usará una aleatorización estratificada, mediante estratificación por alopecia areata que no se clasifique como AT ni AU (es decir, tipo de parche) frente a alopecia areata clasificada como AT o AU. El estrato de sujetos clasificados como AT o AU puede representar como máximo 30 % de los sujetos aleatorizados.

Enmascaramiento

40 El ensayo se realiza como un ensayo doble ciego. Ni el personal del sitio ni el sujeto conocerán la identidad del IP asignado para garantizar que las evaluaciones del ensayo se realicen sin sesgos. El embalaje y el etiquetado de los IP no contendrán evidencia de su identidad.

45 Elegibilidad del Sujeto

50 El (sub) investigador solo debe aleatorizar a los sujetos que cumplan con todos los criterios de elegibilidad y que no se pongan en riesgo indebido al participar en el ensayo y se espera que cumplan con el protocolo. La elegibilidad del sujeto para el ensayo clínico debe verificarse de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión en la Visita 1 (Selección) y la Visita 2 (Día 1, línea base).

Criterios de inclusión

Todos los siguientes criterios deben cumplirse para la inclusión de un sujeto en este ensayo clínico:

- 55 1. Los sujetos deben haber firmado y fechado el consentimiento informado después de recibir información verbal y escrita sobre el ensayo clínico.  
2. Sujetos hombres y mujeres entre 18 y 65 años de edad.  
3. Sujetos con diagnóstico clínico inequívoco de alopecia areata del cuero cabelludo moderada a severa (tipo de parche, total, universal), según se determina por el (sub) investigador, afectación de un mínimo de 30 % del área del cuero cabelludo en la Visita 1 (Selección) y la Visita 2 (Día 1, línea base).  
60 4. Duración mínima de 6 meses de pérdida de cabello en la Visita 1 (Selección). No hay límite de tiempo máximo.  
5. No hay evidencia de progreso significativo de pérdida o regeneración del cabello en la Visita 1 o la Visita 2.  
6. Los sujetos femeninos deben ser de:  
a. Potencial no reproductivo, posmenopáusica (durante al menos 1 año), o tener un historial clínico confirmado de esterilidad (por ejemplo, el sujeto no tiene útero) o,
- 65

b. Potencial reproductivo (incluidas las mujeres menos la posmenopáusica durante 1 año), siempre que haya una prueba de embarazo en orina negativa confirmada antes de la exposición, para descartar un embarazo.

5 Los sujetos FEMENINOS con potencial reproductivo (y sus parejas masculinas) y los sujetos MASCULINOS (y su pareja femenina con potencial fértil) deben estar dispuestos a usar métodos anticonceptivos altamente eficaces (índice de Pearl < 1 %) para evitar el embarazo desde la inscripción y hasta 1 semana después de la última administración de IP. Se definen métodos anticonceptivos adecuados para mujeres y hombres:

- 10 1. Anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógeno y progestágeno) (oral, intravaginal transdérmica) asociada con la inhibición de la ovulación durante al menos un ciclo menstrual antes de la aleatorización (Visita 2).
2. Dispositivo intrauterino (IUD) durante al menos un ciclo menstrual antes de la aleatorización (Visita 2).
3. Sistema intrauterino de liberación de hormonas (IUS) durante al menos un ciclo menstrual antes de la aleatorización (Visita 2).
4. Oclusión tubárica bilateral.
- 15 5. Vasectomizado o pareja vasectomizada (la pareja debe ser la única pareja para el sujeto).
6. Abstinencia sexual (cuando esto está en línea con el estilo de vida preferido del sujeto).
7. En general, buena salud, que incluye enfermedades bien controladas (por ejemplo, hipertensión, diabetes y enfermedad de la tiroides) según se determina por el historial médico, el examen físico, el electrocardiograma (ECG), los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal) y la evaluación clínica de laboratorio.
- 20 8. El sujeto debe aceptar no cortar el cabello en las áreas tratadas del cuero cabelludo durante el ensayo.

#### Criterios de exclusión

- 25 1. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
2. Signos actuales de regeneración espontánea del cabello.
3. Alopecia areata tipo difuso.
4. Alopecia androgénica moderada a severa coexistente (Norwood-Hamilton etapa IV-VI y Ludwig etapa II y III).
5. Sujetos con cambios o cambios esperados en la medicación para la enfermedad de la tiroides dentro de los 6 meses anteriores a la Visita 1 (Selección) o durante el ensayo.
- 30 6. Tratamiento sistémico con fármacos inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato, ciclosporina, azatioprina), derivados de cloroquina, corticosteroides o cualquier otra terapia sistémica que, en opinión del investigador, podría afectar la regeneración del cabello, dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización (los esteroides inhalados o intranasales correspondientes pueden usarse hasta 1 mg de prednisona para el asma o la rinitis).
7. Productos biológicos dentro de 5 vidas medias y mínimo 4 semanas antes de la aleatorización.
- 35 8. Inhibidor sistémico de JAK Ruxolitinib (Jakafi®/Jakavi®), Tofacitinib (Xeljanz®) en cualquier momento antes de la aleatorización.
9. PUVA, terapia UVB, láser excímero y otras terapias basadas en la luz dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización.
- 40 10. Inmunoterapia tópica (que incluye difenilcicloprofenona y dinitroclorobenceno), antraína, ditranol o corticosteroides intralesionales dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización.
11. Tratamiento tópico con pimecrolimus, tacrolimus, calcipotriol, corticosteroides de los grupos I a IV de la OMS, minoxidil, remedios alternativos, incl. extractos de hierbas o cualquier terapia tópica que, en opinión del investigador, pueda afectar la regeneración del cabello en el cuero cabelludo dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización.
- 45 12. Uso de antibióticos tópicos o sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización.
13. Hipersensibilidad conocida o sospechada a componente(s) del producto en investigación.
14. Insuficiencia renal grave conocida o sospechada o trastornos hepáticos graves.
15. Sujetos con antecedentes de cáncer, excepto el carcinoma basocelular.
16. Sujetos con antecedentes de una enfermedad inmunocomprometida (por ejemplo, linfoma, VIH, síndrome de Wiskott-Aldrich).
- 50 17. Un ECG anormal marcado en la Visita 1 (selección), es decir, intervalo PR > 220 ms, intervalo QRS > 110 ms o intervalo QT corregido (Bazett) QTcB > 470 ms (femenino), 450 ms (masculino).
18. BP en posición supina en la Visita 1 (selección) > 140/90 mmHg o < 90/50 mmHg después de hasta 15 minutos de descanso.
- 55 19. Frecuencia cardíaca en posición supina en la Visita 1 (selección) > 100 latidos por minuto (bpm) o < 50 bpm después de hasta 15 minutos de descanso.
20. Temperatura corporal (oído, timpánica) en la Visita 1 (selección) > 37,5 c o < 35,5 c
21. Disfunción hepática conocida o disfunción hepática probada en la selección (por ejemplo, alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y gamma glutamil transpeptidasa [GGT] > 2 veces el límite superior de la normalidad).
- 60 22. Antecedentes de enfermedades concomitantes que podrían interferir con las evaluaciones del estudio o plantear un problema de seguridad para el sujeto.
23. Participación actual en cualquier otro ensayo clínico intervencionista.
24. Sujetos que han recibido tratamiento con cualquier sustancia farmacológica no comercializada (es decir, un agente que aún no se ha puesto a disposición para uso clínico después del registro) dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización o 5 vidas medias, lo que sea más largo.
- 65 25. Previamente aleatorizado en este estudio.

26. Los sujetos conocidos o, en opinión del investigador, sea poco probable que cumplan con el Protocolo de Ensayo Clínico (por ejemplo, alcoholismo, dependencia a fármacos o estado psicótico).

27. Sujeto con alguna contraindicación para los procedimientos de biopsia de piel: por ejemplo, alergia a anestésicos locales, antisépticos tópicos, tendencia a la hemorragia, tratamiento con medicamentos anticoagulantes, antecedentes de cicatrización deficiente de las heridas y antecedentes de hipotensión o síncope vasovagal (solo aplicable para sujetos que participan en procedimiento opcional de muestreo de biopsias de piel).

28. Cualquier hallazgo anormal físico, vital, de laboratorio o de ECG que sea clínicamente significativo y afecte la seguridad de los sujetos o la interpretación de los resultados del estudio, según lo determine el juicio del investigador.

10 Restricciones durante el Ensayo

No se permite durante el ensayo el uso de fármacos definidos como desaprobados en los criterios de exclusión. El tratamiento concomitante para afecciones distintas de la alopecia areata puede continuarse durante todo el ensayo sin ningún cambio en la dosis siempre que sea posible.

15 Método para el cálculo de la puntuación SALT.

% de área del cuero cabelludo del cuero del % de Evaluación del cuero cabelludo total del % del área ponderado de área con alopecia areata

20 Lado izquierdo 18 % (A1) 0-100 % (B1)  $A1 \cdot B1 = C1$

Lado derecho 18 % (A2) 0-100 % (B2)  $A2 \cdot B2 = C2$

Cuello 24 % (A3) 0-100 % (B3)  $A3 \cdot B3 = C3$

Vértice 40 % (A4) 0-100 % (B4)  $A4 \cdot B4 = C4$

25 Puntuación SALT  $\sum C(1-4) = \text{PUNTUACIÓN SALT}$

Evaluación global de la regeneración general del cabello

30 La evaluación global de la regeneración general del cabello se evalúa mediante una revisión de panel de expertos independientes de fotografías estandarizadas tomadas por el (sub) investigador en las visitas. La regeneración del cabello de los sujetos se clasifica basado en la evaluación simultánea de fotografías de la Visita 2 (línea base) y las fotografías de las visitas posteriores. El grado de regeneración del cabello se clasifica y califica como se detalla a continuación.

35 Evaluación global de la regeneración general del cabello en comparación con la línea base

Puntuación de categorías de regeneración registrada en eCRF

Mucho peor -3

Moderadamente peor -2

40 Ligeramente peor -1

Sin cambios 0

Ligeramente mejorado +1

Moderadamente mejorado +2

Muy mejorado +3

45 Longitud del cabello, grosor y color

50 En la Visita 2 (día 1, línea base) y Visita 4 (4 semanas), Visita 5 (8 semanas), Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento), el investigador evaluará los signos de regeneración del cabello mediante una evaluación dermatoscópica (aumento de 10x). El investigador seleccionará un área tratada representativa para la evaluación de la longitud promedio del cabello (mm), el grosor del cabello en relación con el cabello normal del sujeto, el tipo de cabello, el color del cabello y el color relativo respecto al color normal del cabello del cuero cabelludo del sujeto.

55 Para los sujetos con alopecia total y universal, las evaluaciones relativas no son aplicables. Si el largo del cabello excediera lo que puede medirse con un dermatoscopio, se usa una regla estándar. La tasa de crecimiento del cabello se calculará basado en el intervalo de tiempo entre las evaluaciones

Evaluación del investigador sobre la regeneración del cabello

60 Longitud del cabello desde el cuero cabelludo en mm

Cambio de la tasa de crecimiento del cabello en longitud por día en mm/día

Grosor del cabello regenerado respecto al grosor relativo del cabello normal del cuero cabelludo de los sujetos:

Mucho más delgado, ligeramente más delgado, del mismo grosor, más grueso Tipo de cabello Vellus, Cabello terminal

Color del cabello regenerado: Color absoluto negro, marrón, rojo, rubio, gris, blanco.

65 Color relativo respecto al cabello normal del cuero cabelludo de los sujetos:

Mucho más claro, ligeramente más claro, del mismo color, más oscuro.

Evaluaciones de Sujetos:

Evaluación global de la regeneración del cabello del sujeto desde la línea base

En la Visita 4 (4 semanas), la Visita 5 (8 semanas) y la Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento), se le pedirá al sujeto que evalúe el grado de regeneración del cabello que se produjo desde la Visita 2 (día 1, línea base) con una Evaluación Global del Sujeto (SGA). El (sub) investigador explicará las categorías y las puntuaciones de la regeneración del cabello y el sujeto indicará qué categoría registrar en eCRF. El sujeto evaluará la regeneración del cabello antes del investigador

Evaluación Global en Sujetos de la regeneración del cabello:

Categorías de puntuación de regeneración

- 0 sin regeneración
- 1 <25 % de regeneración
- 2 25 %-49 % de regeneración
- 3 50 %-74 % de regeneración
- 4 75 %-99 % de regeneración
- 5 100 % de regeneración

Resultados Informados por el Paciente

No existen herramientas generalmente aceptadas para evaluar los resultados informados por los pacientes en sujetos con alopecia areata. En este ensayo clínico, el cuestionario de calidad de vida de alopecia areata validado AAQLI se usará en la Visita 2 (Día 1, línea base) y en la Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento). El Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento de los sujetos para la medicación (TSQM II) se usarán en la Visita 6 (12 semanas, Fin del tratamiento). Además, se ha desarrollado un cuestionario exploratorio (cuestionario LEO) para abordar aún más el comportamiento y las preferencias del paciente.

Producto en investigación (IP):

Composición del ungüento del Compuesto A 30 mg/g (suspensión del Compuesto A micronizado):

Componente	Cantidad (mg/g)
Compuesto A	30
Parafina, blanca suave	820
Parafina, dura	50
Escualano	100

Composición del vehículo de ungüento Compuesto A:

Componente	Cantidad (mg/g)
Laca de aluminio FCF amarillo ocaso (color añadido al vehículo para que coincida con el color del ungüento del Compuesto A 30 mg/g)	0.041
Parafina, blanca suave	850
Parafina, dura	50
Escualano	100

Administración

Vía de administración: Tópico (cutáneo).

Área de aplicación de IP: Áreas en el cuero cabelludo con pérdida de cabello (alopecia areata) en la Visita 2 (Día 1) y aproximadamente 1 cm (3/8 de pulgada) en el área circundante sin pérdida de cabello. Si se observa la regeneración del cabello en el área tratada, el tratamiento continúa hasta el Fin del tratamiento. Si se desarrollan nuevas áreas de pérdida de cabello durante el ensayo, también se tratan.

Tamaño del área de aplicación: 200 cm<sup>2</sup> a 700 cm<sup>2</sup> (equivalente a 30 % a 100 % del área del cuero cabelludo)

Intervalo de dosificación mg/cm<sup>2</sup>: Capa delgada que cubre toda el área correspondiente a 1,7 mg/cm<sup>2</sup> de ungüento del Compuesto A 30 mg/g o Frecuencia de dosificación del ungüento del Compuesto A aplicación dos veces al día durante 12 semanas

5 Tiempo de absorción: El sujeto debe esperar 15 minutos para la absorción del ungüento antes de aplicar peluca, postizos o material oclusivo potencial.

Hora del día para la dosificación: Mañana y tarde (óptimamente con 12 horas de diferencia. Mínimo con 6 horas de diferencia).

10

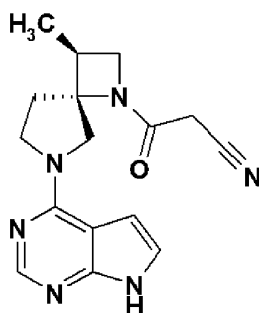
Máximo total diario: IP [mg] 2380 mg de ungüento del compuesto A

Máximo total diario: API 71,4 mg del Compuesto A.

15 Cláusulas

Se describen además las siguientes cláusulas que, como tales, no forman parte de la descripción de la presente invención:

20 Cláusula 1. Un agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural química:



25

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

35

Cláusula 2. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 1, en donde el agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata es un agente tópico.

40 Cláusula 3. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 2, en donde el agente tópico es un ungüento.

Cláusula 4. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 3, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo en el ungüento de la cláusula 3 es 0,3 % en peso.

45

Cláusula 5. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 3, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo en el ungüento de la cláusula 3 es 1 % en peso.

50 Cláusula 6. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 3, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo en el ungüento de la cláusula 3 es 3 % en peso.

Cláusula 7. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 1-3, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 30 mg/g.

60 Cláusula 8. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 1-3, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 10 mg/g.

Cláusula 9. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 1-3, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 5 mg/g.

65

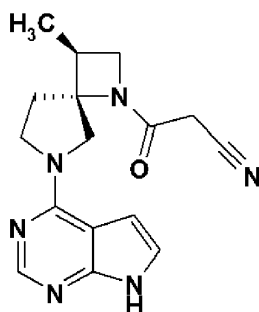
Cláusula 10. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 1-9, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día.

5 Cláusula 11. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 10, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día durante 12 semanas.

10 Cláusula 12. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 1-11, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día en un área de 200 cm<sup>2</sup> a 700 cm<sup>2</sup>.

15 Cláusula 13. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 1-12, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día en una cantidad de 1,7 mg/cm<sup>2</sup>.

Cláusula 14. Una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la alopecia areata, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural química:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con portador(es) farmacéuticamente aceptable(s).

35 Cláusula 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 14, en donde la composición farmacéutica es un agente tópico.

Cláusula 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 14 o 15, en donde la composición farmacéutica es un ungüento.

40 Cláusula 17. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la cláusula 16, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 0,3 % en peso.

45 Cláusula 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 16, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 1 % en peso.

Cláusula 19. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 16, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 3 % en peso.

50 Cláusula 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 14 - 16, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 30 mg/g.

55 Cláusula 21. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 14 - 16, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 10 mg/g.

60 Cláusula 22. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 14 - 16, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 5 mg/g.

Cláusula 23. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 14 - 22, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día.

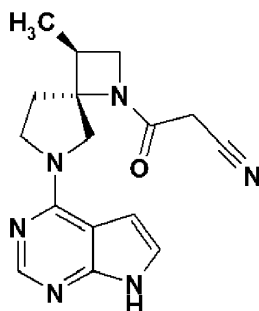
- Cláusula 24. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 23, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día durante 12 semanas.
- 5 Cláusula 25. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 14 - 24, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en un área de 200 cm<sup>2</sup> a 700 cm<sup>2</sup>.
- 10 Cláusula 26. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 14 - 25, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en una cantidad de 1,7 mg/cm<sup>2</sup>.
- Cláusula 27. 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata.
- 15 Cláusula 28. El compuesto de acuerdo con la cláusula 27 para el uso en el tratamiento tópico de la alopecia areata.
- Cláusula 29. El compuesto de acuerdo con la cláusula 27 o 28 administrado como una aplicación de dos veces al día.
- Cláusula 30. El compuesto de acuerdo con la cláusula 29 administrado como una aplicación de dos veces al día durante 12 semanas.
- 20 Cláusula 31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 27 - 30 administradas en un ungüento.
- Cláusula 32. El compuesto de acuerdo con la cláusula 31, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 0,3 % en peso.
- 25 Cláusula 33. El compuesto de acuerdo con la cláusula 31, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 1 % en peso.
- Cláusula 34. El compuesto de acuerdo con la cláusula 31, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 3 % en peso.
- 30 Cláusula 35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 27 - 31 administrado como concentración de 30 mg/g.
- Cláusula 36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 27 - 31 administrado como concentración de 10 mg/g.
- 35 Cláusula 37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 27 - 31 administrado como concentración de 5 mg/g.
- Cláusula 38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 27 - 37 en donde el compuesto se administra en un área de 200 cm<sup>2</sup> a 700 cm<sup>2</sup>.
- 40 Cláusula 39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 27 - 38 en donde el compuesto se administra en una cantidad de 1,7 mg/cm<sup>2</sup>.
- 45 Cláusula 40. Un uso de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la alopecia areata.
- Cláusula 41. El uso de acuerdo con la cláusula 40 en donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tópica.
- 50 Cláusula 42. El uso de acuerdo con la cláusula 41 en donde la composición farmacéutica es un ungüento.
- Cláusula 43. El uso de acuerdo con la cláusula 42, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 0,3 % en peso.
- 55 Cláusula 44. El uso de acuerdo con la cláusula 42, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 1 % en peso.
- Cláusula 45. El uso de acuerdo con la cláusula 42, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 3 % en peso.
- 60 Cláusula 46. El uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 40 - 42, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 30 mg/g.
- 65



- Cláusula 47. El uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 40 - 42, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 10 mg/g.
- 5 Cláusula 48. El uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 40 - 42, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como concentración de 5 mg/g.
- Cláusula 49. El uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 40 - 48, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día.
- 10 Cláusula 50. El uso de acuerdo con la cláusula 49, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día durante 12 semanas.
- Cláusula 51. El uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 40 - 50, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en un área de 200 cm<sup>2</sup> a 700 cm<sup>2</sup>.
- 15 Cláusula 52. El uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 40 - 51, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en una cantidad de 1,7 mg/cm<sup>2</sup>.
- Cláusula 53. Un método para tratar la alopecia areata en un sujeto que lo necesita, cuyo método comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro-[3,4]octan-1-il] -3-oxopropanonitrilo.
- 20 Cláusula 54. El método de acuerdo con la cláusula 53 en donde la administración es tópica.
- Cláusula 55. El método de acuerdo con la cláusula 54 en donde la administración tópica es un ungüento.
- 25 Cláusula 56. El método de acuerdo con la cláusula 55, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 0,3 % en peso.
- Cláusula 57. El método de acuerdo con la cláusula 55, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 1 % en peso.
- 30 Cláusula 58. El método de acuerdo con la cláusula 55, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 3 % en peso.
- 35 Cláusula 59. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 53 - 55, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en una concentración de 30 mg/g.
- Cláusula 60. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 53 - 55, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en una concentración de 10 mg/g.
- 40 Cláusula 61. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 53 - 55, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en una concentración de 5 mg/g.
- 45 Cláusula 62. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 53 - 61, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día.
- 50 Cláusula 63. El método de acuerdo con la cláusula 62, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra como una aplicación de dos veces al día durante 12 semanas.
- 55 Cláusula 64. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 53 - 63, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en un área de 200 cm<sup>2</sup> a 700 cm<sup>2</sup>.
- Cláusula 65. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 56 - 64, en donde el 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo se administra en una cantidad de 1,7 mg/cm<sup>2</sup>.
- 60 Aplicabilidad industrial
- La presente invención proporciona un nuevo uso farmacéutico de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo para la alopecia areata como enfermedad objetivo.
- 65

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto, 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la alopecia areata.
2. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento es tópico.
- 10 3. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se administra en un ungüento.
4. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la concentración del compuesto en el ungüento es 0,3 % en peso.
- 15 5. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la concentración del compuesto en el ungüento es 1 % en peso.
6. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la concentración del compuesto en el ungüento es 3 % en peso.
- 20 7. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto se administra en una cantidad de 1,7 mg/cm<sup>2</sup>.
8. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto se administra como una aplicación de dos veces al día.
- 25 9. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto se administra como una aplicación de dos veces al día durante 12 semanas.
- 30 10. Un agente terapéutico o preventivo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural química:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

- 50 11. El agente terapéutico o preventivo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica es un agente tópico.
12. El agente terapéutico o preventivo para la alopecia areata de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente tópico es un ungüento.
- 55 13. El agente terapéutico o preventivo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 0,3 % en peso.
- 60 14. El agente terapéutico o preventivo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 1 % en peso.
- 65 15. El agente terapéutico o preventivo para el uso en el tratamiento de la alopecia areata de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la concentración de 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo es 3 % en peso.

16. Una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la alopecia areata, que comprende 3-[(3S,4R)-3-metil-6-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-il]-3-oxopropanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con portador(es) farmacéuticamente aceptable(s).

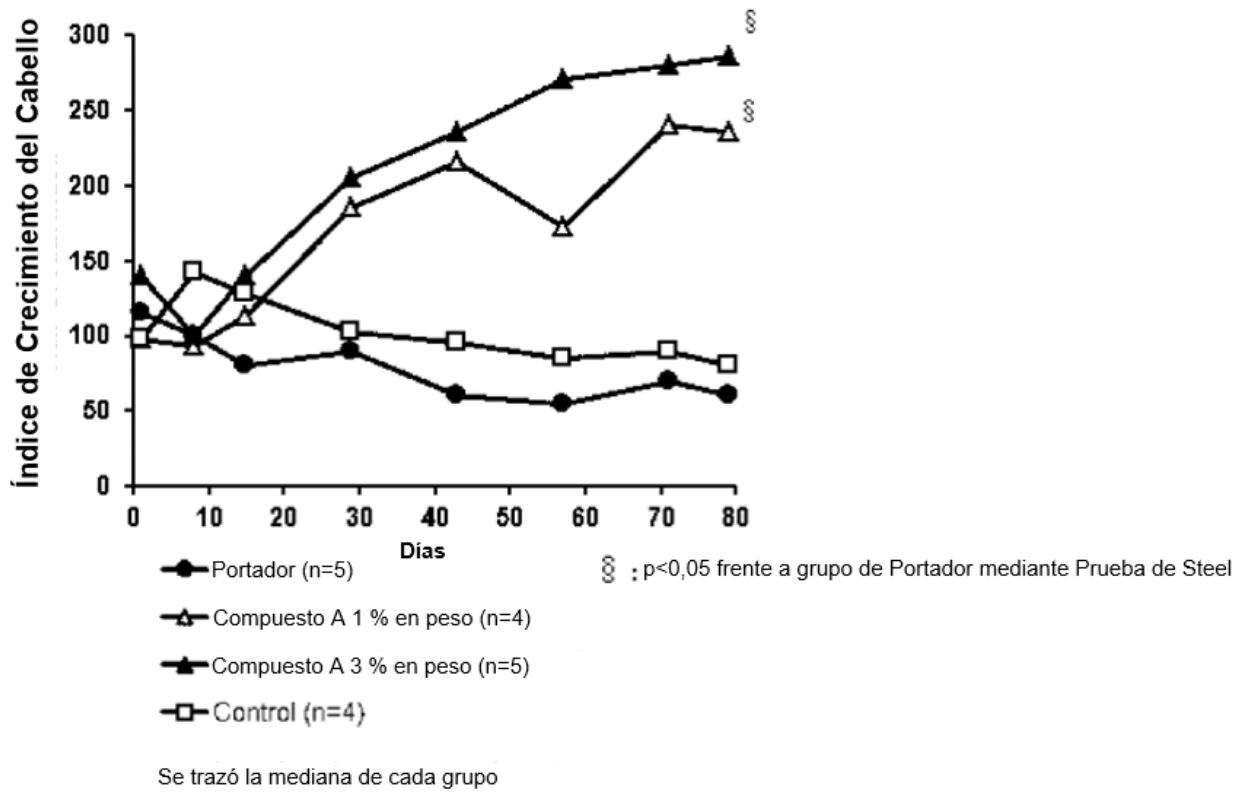
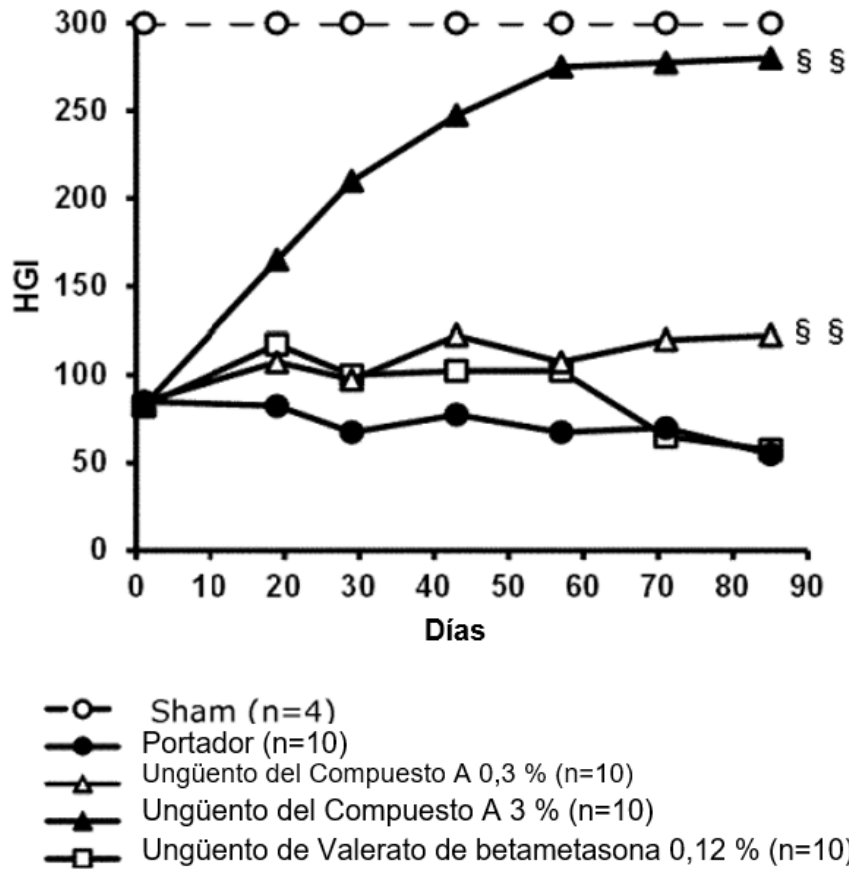


FIGURA 1



Se trazó la mediana de cada grupo

§§ :  $p < 0,01$  frente a grupo placebo del ungüento del Compuesto A por la prueba de Steel

FIGURA 2