

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 903**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)
A61K 8/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2018** **PCT/IB2018/058788**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2019** **WO19092637**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2018** **E 18807130 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3706710**

54 Título: **Formulaciones de liberación prolongada para aplicaciones intraarticulares**

30 Prioridad:

10.11.2017 US 201762584589 P
10.10.2018 US 201862743864 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2024

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CASTAGNOLI, CARLO;
FISCH, ANDREAS;
LORSCHIEDER, MATHILDE;
NEHARKAR, MANJALI LAXMAN y
RIEBESEHL, BERND ULRICH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 981 903 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

Formulaciones de liberación prolongada para aplicaciones intraarticulares

5 Campo de la invenciónREFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

10 Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. con n.º de serie 62/584 589 presentada el 10 de noviembre de 2017 y de la solicitud provisional de EE. UU. con n.º de serie 62/743 864, presentada el 10 de octubre de 2018.

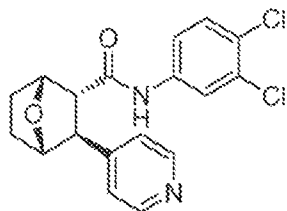
La presente invención se refiere a las formulaciones de liberación prolongada para tratar o prevenir el daño articular resultante de la artritis, lesión articular o lesión del cartílago.

15 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las referencias a los métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a las composiciones farmacéuticas, combinaciones y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La artritis es la inflamación de una o más articulaciones, y afecta aproximadamente a 350 millones de personas en todo el mundo. La osteoartritis (OA) es la forma más común de artritis, y se caracteriza por una descomposición degenerativa lenta de la articulación que incluye tanto el cartílago articular como el hueso subcondral debajo del cartílago articular. El daño articular (p. ej., lesión articular aguda, tal como un desgarramiento de menisco o ligamento, o una fractura intraarticular) también puede conducir a artritis, p. ej., artritis postraumática. Debido a que el cartílago articular tiene una capacidad limitada de reparación, incluso un daño pequeño indetectable a menudo puede empeorar con el tiempo y conducir a la OA.

30 El documento PCT/US15/30303 describe N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida (Compuesto A) y otros compuestos que son útiles para prevenir, mejorar o tratar la artritis y/o lesiones articulares.



(Compuesto A)

35 El Compuesto A es débilmente básico con un pKa de 5,2, y es poco soluble en soluciones acuosas con pH neutro y pH básico, pero exhibe una fuerte solubilidad dependiente del pH. La solubilidad aumenta con la disminución del pH. El Compuesto A puede formularse como formulaciones de liberación inmediata para inyección intraarticular. Sin embargo, debido a un alto intercambio de líquidos entre el líquido sinovial y el torrente sanguíneo, las formulaciones de liberación inmediata tienen una semivida de permanencia sinovial corta y requieren inyecciones frecuentes.

40 Por lo tanto, se siguen necesitando formulaciones que mantengan niveles eficaces de la sustancia farmacológica en el espacio sinovial durante el mayor tiempo posible, para tratar las indicaciones crónicas.

SUMARIO DE LA INVENCION

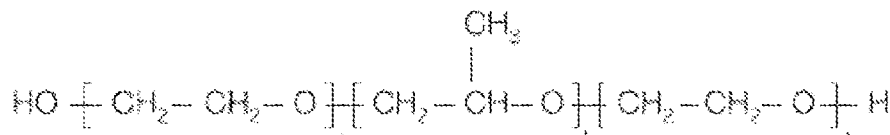
45 La presente invención proporciona formulaciones de liberación prolongada que comprenden N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

50 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una suspensión acuosa de: (i) N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y (ii) un tensioactivo que comprende un copolímero soluble en agua caracterizado por una solubilidad > 5 % en agua a 25 °C.

Tal como se utiliza en el presente documento, el % de concentraciones de los ingredientes en las composiciones está en % p/v, a menos que se indique otra cosa.

En una realización, la composición es una formulación inyectable de liberación prolongada.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicho tensioactivo es un copolímero de bloque soluble en agua de la fórmula



en donde:

a es 75-101; y

b es 25-60.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicho copolímero en bloque soluble en agua es poloxámero 188.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicho copolímero en bloque soluble en agua es poloxámero 407.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde la concentración de dicho copolímero de bloque soluble en agua es de al menos un 0,025 % p/v; por ejemplo, entre un 0,025-2 % p/v, entre un 0,025-1 % p/v, o preferentemente entre un 0,05-1 % p/v.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicho tensioactivo comprende además laurilsulfato de sodio. En una realización, la concentración de dicho laurilsulfato de sodio es de al menos un 0,05 % p/v; más particularmente, entre un 0,05-0,5 % p/v.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende además un estabilizante de la suspensión. En una realización, la concentración de dicho estabilizante de la suspensión está entre un 0,1-10 % p/v.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicho estabilizante de la suspensión se selecciona entre: (i) polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio entre 1-10 kDa y, opcionalmente, entre 2-5 kDa; (ii) carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio entre 25-2500 kDa y, opcionalmente, entre 75-125 kDa; y (iii) una combinación de estas.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde la concentración de dicha polivinilpirrolidona está entre un 1-5 % p/v, y opcionalmente entre un 2-4 % p/v; y la concentración de dicha carboximetilcelulosa es de un 0,5-2 % (p/v), y opcionalmente entre un 0,75-1,5 % p/v.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento en donde dicha polivinilpirrolidona es PVP-12.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha suspensión acuosa comprende: (i) entre 1-400 mg de N-(3,4-diclorofenilo)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa; (ii) entre un 0,05-1 % p/v de copolímero de bloque soluble en agua, opcionalmente donde dicho copolímero de bloque soluble en agua es poloxámero 188 o poloxámero 407; y (iii) entre un 1-5 % p/v de polivinilpirrolidona, opcionalmente en donde dicha polivinilpirrolidona es PVP-K12.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre 10-30 mg o aproximadamente 25 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre un 0,05-0,15 % p/v, un 0,08-0,12 % p/v, o aproximadamente un 0,1 % p/v de poloxámero 407.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende hasta 75 mg, opcionalmente entre 40-60 mg o aproximadamente 50 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa.

5 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre 80-120 mg o aproximadamente 100 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa.

10 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre un 0,1-0,3 % p/v, o aproximadamente un 0,2 % p/v de poloxámero 407.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre 150-250 mg o aproximadamente 200 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa.

15 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre un 0,1-0,5 % p/v, o aproximadamente un 0,2-0,4 % p/v de poloxámero 407.

20 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento que comprende entre 350-450 mg o aproximadamente 400 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre un 0,6-1 % p/v, un 0,7-0,9 % p/v, o aproximadamente un 0,8 % p/v de poloxámero 407.

25 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre un 1,5-2,5 % p/v, o aproximadamente un 2 % p/v de PVP-K12.

30 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre un 1-5 % p/v, o aproximadamente un 2-4 % p/v de PVP-K12.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha suspensión acuosa comprende: (i) entre 1-100 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa; (ii) entre 0,5-1,5 mg o aproximadamente 1 mg de poloxámero 407 por 1 mL de dicha suspensión acuosa; y (iii) entre 15-25 mg o aproximadamente 20 mg de PVP-K12 por 1 mL de dicha suspensión acuosa.

40 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende entre 20-30 mg o aproximadamente 25 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida cristalina es microcristalina o está micronizada.

45 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina tiene una distribución de tamaño de partícula D90 de 50 micras o menos, según difracción de luz láser en suspensión a una longitud de onda de entre 610-650 nm, y más particularmente a aproximadamente 630-635 nm.

50 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina tiene una distribución de tamaño de partícula D90 de 25 micras o menos, según difracción de luz láser en suspensión a una longitud de onda de entre 610-650 nm, y más particularmente a aproximadamente 630-635 nm.

55 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida se define adicionalmente como (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

60 En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que comprende además un tampón capaz de mantener el pH de la suspensión entre 6 y 8.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha composición es adecuada para inyección intraarticular.

65

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha composición es adecuada para la inyección intraarticular en una cavidad sinovial, particularmente de la articulación de la rodilla, en un paciente que padece artritis, lesión articular o lesión del cartilago. En una realización, la composición es adecuada para la inyección intraarticular en la cavidad sinovial de un paciente que padece osteoartritis. En otra realización, la composición es adecuada para la inyección intraarticular en la cavidad sinovial de un paciente que padece artritis por traumatismo. En otra realización, la composición es adecuada para la inyección intraarticular en la cavidad sinovial de un paciente que padece artritis autoinmunitaria.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha composición proporciona liberación prolongada de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida en la cavidad sinovial durante más de una hora, 24 horas, 7 días, 14 días o 30 días.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde dicha composición es adecuada para la administración con una aguja de calibre 22-31, una aguja de calibre 29-31, o preferentemente una aguja de calibre 30.

En otra realización, se proporciona una combinación que comprende la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, y un segundo agente terapéutico.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para tratar, mejorar o prevenir daños o lesiones en las articulaciones, tales como la artritis (osteoartritis, artritis por traumatismo o artritis autoinmunitaria tal como la artritis reumatoide sistémica); enfermedad degenerativa del disco; lesión articular aguda o lesión del cartilago.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para inducir la producción de cartilago hialino, o para inducir la diferenciación de condrocitos.

En otra realización, se proporciona el uso de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para la producción de un medicamento para el tratamiento del daño o lesión articular, tal como la artritis (osteoartritis, artritis por traumatismo o artritis autoinmunitaria tal como la artritis reumatoide sistémica); enfermedad degenerativa del disco; lesión articular aguda o lesión del cartilago.

En otra realización, se proporciona el uso de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para la producción de un medicamento para inducir la producción de cartilago hialino, o para inducir la diferenciación de condrocitos.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar, mejorar o prevenir el daño o lesión articular agudo en un sujeto que lo necesite, en donde dicha composición farmacéutica se administra a dicho sujeto en un intervalo posológico de hasta 25 mg, hasta 75 mg, hasta 100 mg, hasta 200 mg o hasta 400 mg, de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina.

En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en un método que comprende inyectar la composición farmacéutica en una cavidad sinovial de un individuo que tiene osteoartritis.

En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en un método para inducir la producción de cartilago hialino o la diferenciación de condrocitos, que comprende poner en contacto células progenitoras condrogénicas con una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico; para inducir así la producción de cartilago hialino matriz extracelular.

En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en un método para inducir la producción de cartilago hialino o la diferenciación de condrocitos como se describe en el presente documento, en donde dicho paso de contacto se realiza *in vitro* o *in vivo* en un mamífero; y cuando es *in vivo*, las células madre están presentes en el mamífero.

En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en un método para inducir la producción de cartilago hialino o la diferenciación de condrocitos como se describe en el presente documento, en donde dicho paso de contacto se produce en una matriz o esqueleto biocompatible.

En una realización adicional, se proporciona la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, el uso como se describe en el presente documento, en donde dicho segundo agente terapéutico se selecciona entre la proteína 3 similar a angiopoyetina (ANGPTL3), factor de crecimiento insulínico (IGF1), SM04690, inhibidor de la cinasa Jano, calcitonina de salmón oral, SD-6010, vitamina D3, hidrolizado de colágeno, proteína morfogenética ósea 7 (BMP7), acetato de rusalatida, componentes insaponificables de soja y aguacate (ASU), un esteroide, un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), ácido hialurónico, kartogenina y TPX-100.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 (FIG. 1) es una imagen de microscopio electrónico del Compuesto A después de tres meses a 40 °C.

La Figura 2 (FIG. 2) compara la concentración plasmática en ratas del Compuesto A después de la administración intraarticular de tres formulaciones de liberación prolongada del Compuesto A: suspensión de microcristales, suspensión de micropartículas de PLGA y suspensión de liposomas MLV.

La Figura 3 (FIG. 3) compara el perfil *in vivo* de una suspensión de liberación prolongada microcristalina del Compuesto A (250 µg) con una formulación de solución de liberación inmediata (91 ng).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formulaciones de liberación prolongada que comprenden una suspensión de microcristales de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un tensioactivo que comprende un copolímero soluble en agua.

La presente invención resuelve múltiples problemas de la preparación de una suspensión de microcristales del Compuesto A, incluida la identificación de excipientes que estabilizan la suspensión del fármaco y proporcionan características aceptables durante la fabricación (composición/llenado) y la administración (precisión de la dosis, inyectabilidad) de una suspensión de cristales sumamente concentrada (hasta 100 mg/mL), incluidos entre otros los siguientes:

- Aspectos para la combinación:
 - Suspensión rápida de la sustancia farmacológica (SF) (buena humectabilidad de la SF)
 - Sedimentación lenta de la suspensión inicial (prevención de la agregación de los microcristales SF) con el fin de asegurar la precisión de la dosis durante la fabricación según las Prácticas Correctas de Fabricación (GMP, por sus siglas en inglés)
- Aspectos después del autoclavado o almacenamiento:
 - Estabilidad química de la sustancia farmacológica;
 - Resuspensión rápida de los microcristales
 - Inyectabilidad a través de agujas de calibre 30 para permitir la inyección sin dolor en la rodilla
 - Sedimentación lenta para permitir la precisión de la dosis
 - Ausencia de cristales grandes (maduración de Oswald) o agregados

Definiciones

Tal como se utiliza en el presente documento, «liberación prolongada» se refiere a una forma farmacéutica que se modifica deliberadamente para prolongar la tasa de liberación de la sustancia farmacológica en comparación con la observada para una forma farmacéutica de liberación inmediata. El patrón de liberación en una forma farmacéutica de liberación prolongada puede comenzar con una absorción rápida que imita una liberación inmediata, seguido de una liberación más lenta de la sustancia farmacológica restante en la forma farmacéutica.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «aproximadamente» se refiere a estar comprendido en un intervalo estadísticamente significativo de un valor, normalmente comprendido en un 10 %. Tal intervalo puede estar comprendido en el error experimental, típico de los métodos estándar utilizados para la medida y/o determinación de un valor o intervalo dado. En una realización, el intervalo está comprendido en un 5 % del valor indicado. En otra realización, el intervalo está comprendido en un 1 % del valor indicado. En otra realización más, el intervalo está comprendido en un 0,5 % del valor indicado.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «sujeto» se refiere a los primates (p. ej., seres humanos, hombres o mujeres), perros, conejos, cobayas, cerdos, ratas, ratones y caballos. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o trastorno, incluidos los que pueden no ser perceptibles por el paciente.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término «prevenir», «que previene» o «prevención» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o al retraso del inicio o la progresión de la enfermedad o trastorno

15 Tal como se utiliza en el presente documento, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en su calidad de vida de dicho tratamiento.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término «una cantidad terapéuticamente efectiva» de una composición farmacéutica se refiere a una cantidad de la composición que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, retrasará o ralentizará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a una cantidad de la formulación de liberación prolongada del Compuesto A que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar el daño articular resultante de la lesión articular y la artritis. En otra realización no limitante, el término «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a una cantidad de la formulación de liberación prolongada del Compuesto A que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para promover la condrogénesis.

30 Tal como se utilizan en el presente documento, los términos «tratar», «que trata», «tratamiento» más «mejorar» y «que mejora» se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología, afección o síntoma (p. ej., dolor), incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como la reducción; remisión; disminución de los síntomas o hacer que el síntoma, lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; disminución de la frecuencia o duración del síntoma o afección; o, en algunas situaciones, prevención de la aparición del síntoma o afección. El tratamiento o mejora de los síntomas puede basarse en cualquier parámetro objetivo o subjetivo; incluido, p. ej., el resultado de un examen físico.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, «administrar» se refiere a la administración en una articulación específica.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término «composición farmacéutica» se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, el término «portador farmacéuticamente aceptable» se refiere a una sustancia útil en la preparación o el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tamponantes, emulsionantes, agentes de retraso de la absorción, sales, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes adecuados y combinaciones de estos, como sabrían los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22.^a Ed. Pharmaceutical Press, 2013, págs. 1049-1070).

50 Tal como se utiliza en el presente documento, se debe interpretar que los términos «un», «uno/a», «el/la», «dicho/a» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente.

60 La presente invención proporciona formulaciones de liberación prolongada que comprenden N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, particularmente una formulación inyectable de liberación prolongada adecuada para la inyección intraarticular en una articulación de un paciente que padece artritis, lesión articular o lesión del cartílago.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una suspensión acuosa de: (i) N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o una sal

farmacéuticamente aceptable de esta; y (ii) un tensioactivo que comprende un copolímero soluble en agua caracterizado por una solubilidad > 5 % en agua a 25 °C.

El equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB, por sus siglas en inglés) de un tensioactivo es una medida del grado en que es hidrófilo o lipófilo, y se determina calculando los valores para las diferentes regiones de la molécula utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., Información técnica de Poloxámeros BASF® PLURACARE® Grados UF, 04_070801e-01 de julio de 2009; Información Técnica de BASF® Kolliphor® Grados P, 03_111136e-03).

Algunos ejemplos de copolímeros en bloque solubles en agua, que pueden ser adecuados para su uso con las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen, entre otros, el poloxámero 188 (LUTROL® F-68), el poloxámero 237 (PLURONIC® F-87), el poloxámero 338 (PLURONIC® F-127) y el poloxámero 407 (PLURONIC® F-127 o LUTROL® F-108), o una mezcla de estos. La concentración del poloxámero es generalmente de aproximadamente $\geq 0,025$ %; por ejemplo, entre un 0,025-2 % p/v.

En otra realización, la composición farmacéutica puede comprender además un estabilizante de la suspensión, tal como polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulosa o una combinación de estos. En realizaciones particulares, el estabilizante de la suspensión adicional es PVP-K12, solo o en combinación con carboximetilcelulosa.

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende además un tampón adecuado capaz de mantener el pH de la suspensión acuosa a un pH fisiológicamente aceptable entre 6-8 o aproximadamente 7,2-7,4. En una realización, la composición farmacéutica comprende un tampón de fosfato. Otros agentes tamponantes conocidos, que incluyen entre otros, sales de ácidos orgánicos, TRIS o clorhidrato de trometamina, pueden tenerse en cuenta para su uso con las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento. En otra realización, la composición farmacéutica comprende NaCl inyectable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse simultáneamente con, antes o después, uno o más agentes terapéuticos diferentes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por separado o junto con uno o más agentes terapéuticos, por las mismas o diferentes vías de administración. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con una formulación de liberación prolongada del Compuesto A o una sal farmacéutica de este.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende una formulación de liberación prolongada del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un agente terapéutico diferente como un preparado combinado para su uso simultáneo, por separado o secuencial en una terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de un daño articular resultante de una lesión articular o artritis. Los productos suministrados como preparado combinado incluyen una composición que comprende una formulación de liberación prolongada del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el otro o los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica; o una formulación de liberación prolongada del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de este y el otro o los otros agentes terapéuticos en forma separada, p. ej., en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una formulación de liberación prolongada del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un segundo agente terapéutico. El segundo agente puede ser uno o más agentes de diferenciación de condrocitos adicionales. Los ejemplos de un agente de diferenciación de condrocitos incluyen, entre otros, la proteína 3 similar a la angiopoietina (ANGPTL3), factor de crecimiento insulínico (IGF1), SM04690 (inhibidor de Wnt), inhibidores de la cinasa Jano (tales como ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib), calcitonina oral de salmón, SD-6010 (inhibidor de iNOS), vitamina D3 (colecalfiferol), hidrolizado de colágeno, proteína morfogenética ósea 7 (BMP7), acetato de rusalatida, compuestos insaponificables de aguacate y soja (ASU), un esteroide, un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o ácido hialurónico, kartogenina y TPX-100.

La composición farmacéutica o la combinación de la presente invención puede estar en una dosis unitaria de 0,5-1000 mg de principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg; por ejemplo, en un intervalo de dosis unitaria de 0,5-500 mg, 0,5-250 mg, 0,5-150 mg, 0,5-100 mg o 0,5-50 mg de principio o principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o sus combinaciones, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de este que se está tratando. Un médico, facultativo o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosis citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando convenientemente mamíferos, p. ej., ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de

estos. Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, p. ej., soluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea por vía enteral, parenteral, convenientemente intravenosa, p. ej., como suspensión o en solución acuosa. La dosis *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se administra intraarticularmente en un intervalo posológico de hasta 25 mg de principio activo (p. ej., Compuesto A); por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg, 2,5 mg, 7,5 mg, 15 mg o 25 mg de principio activo. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención se administra intraarticularmente en un intervalo posológico de hasta 75 mg de principio activo; por ejemplo, aproximadamente 40 mg, 50 mg, 60 mg o 75 mg de principio activo. En otra realización más, la composición farmacéutica de la presente invención se administra intraarticularmente en un intervalo posológico de hasta 100 mg de principio activo; por ejemplo, entre 50-100 mg de principio activo. En otra realización más, la composición farmacéutica de la presente invención se administra intraarticularmente en un intervalo posológico de hasta 200 mg o 400 mg de principio activo.

En las terapias combinadas de la invención, las composiciones de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden combinarse en una terapia de combinación: (i) antes de dispensar el producto combinado a los médicos (p. ej., en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por parte de los propios médicos (o bajo la supervisión del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, p. ej., durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Un experto en la técnica entenderá que el % p/v en las composiciones farmacéuticas de la invención incluye además variaciones aceptables dentro de un intervalo estadísticamente significativo y dentro de un error experimental aceptable, por ejemplo, dentro de un 10 % del valor indicado, y más preferentemente, dentro de un 5 %, 1 % o 0,5 % del valor indicado.

Abreviaturas

Se utilizan las siguientes abreviaturas.

PVP-K12

Polivinilpirrolidona (Povidona K12); P.M. 3500 (CAS 9003-39-8)

CMC

Sal sódica de la carboximetilcelulosa

F68

LUTROL® F-68 (BASF)

F127

LUTROL® F-127 (BASF)

SDS

Dodecilsulfato de sodio (laurilsulfato de sodio)

PC de huevo

L- α -fosfatidilcolina (lípidos naturales); PM 770,123 (promedio); (CAS 9281-44-2; Avanti Polar Lipids)

Tampón de fosfato

50 mM, pH 7,0 (2,88 g de KH_2PO_4 y 4,099 g de Na_2HPO_4 en 1 L)

WFI

Agua para inyección

ENSAYOS

Se diseñaron varios ensayos para comprobar si las formulaciones cumplían con los criterios de administración intraarticular.

Capacidad de suspensión. Este ensayo mide la capacidad de la formulación para humedecer microcristales del Compuesto A y mantener las partículas en suspensión. Las suspensiones de microcristales del Compuesto A se agitaron continuamente durante 5, 15, 30 y 60 minutos. Al final del período de agitación, cada solución se evaluó según los siguientes criterios: (i) si se ha logrado una suspensión homogénea; (ii) si las partículas del fármaco se adhieren a la superficie de vidrio del vial; (iii) si se ha logrado una suspensión homogénea, pero con la masa residual adherida al fondo; o (iv) si la sustancia farmacológica formó aglomerados grandes.

Sedimentación. Este ensayo mide la velocidad de sedimentación de la suspensión inicial. Una sedimentación lenta indica menos agregación de las partículas del fármaco, lo que asegura una mejor precisión de la dosis. Después del paso de agitación anterior, se permitió que las formulaciones de la muestra sedimentaran durante 5, 15, 30 y 60 minutos. Al final de cada período, se evaluó cada muestra siguiendo los mismos criterios de capacidad de suspensión.

Injectabilidad. Este ensayo mide si una formulación puede ser suministrada rápidamente a una articulación sin causar dolor al paciente. Se tomó una suspensión homogénea utilizando una jeringa de calibre 30 y se volvió a inyectar en el mismo vial. La injectabilidad se determinó subjetivamente en función de la facilidad con la que se empujaba la suspensión de la aguja.

Ejemplo 1. Preparación de microcristales del Compuesto A

Se observó un lote de producción del Compuesto A con el microscopio electrónico (FIG. 1). Las partículas eran irregulares y en columnas, y variaban desde aproximadamente 100 nm hasta 140 µm de longitud, pero la mayoría de las partículas eran menores que 50 µm. Estas partículas tienen tendencia a aglomerarse.

El compuesto A puede ser micronizado usando cualquier método conocido por los expertos en la técnica. El compuesto A sin moler se somete a un proceso de reducción del tamaño para obtener el tamaño de partícula. La reducción de tamaño del Compuesto A se puede realizar utilizando cualquier método conocido, tal como la tecnología de molienda por chorro, y más particularmente, la tecnología de molienda por chorro en espiral, la tecnología de molienda por chorro de lecho fluidizado opuesta o la tecnología de molienda por chorro de bucle.

En una realización, el Compuesto A tiene una distribución de tamaño de partícula de $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$. En otra realización, el Compuesto A tiene una distribución de tamaño de partícula de $D_{90} \leq 30 \mu\text{m}$, $\leq 25 \mu\text{m}$, $\leq 20 \mu\text{m}$ o $\leq 15 \mu\text{m}$.

En otras realizaciones más, el Compuesto A fue micronizado para formar microcristales con diámetros máximos de partículas caracterizados en la Tabla 1.

Tabla 1

Parámetro	Resultado
Área superficial	3 m ² /g
Tamaño de partícula: D10	$\leq 1,4 \mu\text{m}$
Tamaño de partícula: D50	$\leq 6,1 \mu\text{m}$
Tamaño de partícula: D90	$\leq 29,7 \mu\text{m}$

Ejemplo 2. Cribado de formulaciones con PVP-K12 o CMC

Las suspensiones de microcristales del Compuesto A preparados en el Ejemplo 1 se prepararon con soluciones que contenían PVP-K12 o la sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC). Se estudió la capacidad de resuspensión de las formulaciones mediante centrifugación repetida y resuspensión por agitación. Las formulaciones que contenían CMC no se resuspendieron después de la centrifugación. Se estudiaron más a fondo las formulaciones que contenían PVP-K12.

Ejemplo 3. Formulaciones P1-P8 (PVP-K12 con F68, F127, SDS o PC de huevo)

Las soluciones de placebo P1 a P8 se prepararon de acuerdo con la composición (% p/v) enumerada en la Tabla 2.

Tabla 2

Formulación	PVP-K12 (%)	Excipiente adicional	Excipiente adicional (%)
P1	2 %	F68	0,2 %
P2	2 %	F68	0,5 %
P3	2 %	F127	0,2 %
P4	2 %	F127	0,5 %
P5	2 %	SDS	0,05 %
P6	2 %	SDS	0,01 %
P7	2 %	PC de huevo	0,2 %
P8	2 %	PC de huevo	0,5 %

5

Las formulaciones se prepararon en viales R2 con aproximadamente 5 mg de microcristales del Compuesto A, y se llenaron con las soluciones de placebo P1 a P8 para alcanzar una concentración de sustancia farmacológica de 5 mg/mL. Se estudió la capacidad de resuspensión y la velocidad de sedimentación de las formulaciones de acuerdo con los pasos secuenciales enumerados en la Columna 1 de la Tabla 3. Después de cada paso, se observó la turbidez de las muestras, se registró mediante fotografías, y se resumió en la Tabla 3.

10

Tabla 3

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Paso								
Agitación durante la noche	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia
Sedimentación 1 h	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia
Sedimentación 4 h	Transparente	Transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia
inyectabilidad con calibre 30 después de 15 min de agitación	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Centrifugación 1 h (2000 g)	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente
Resuspensión agitando con la mano	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min
Esterilización térmica	Transparente	Transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia
Agitación durante la noche	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Paso								
Sedimentación 1 h	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia
Sedimentación 4 h	Transparente	Transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia
Inyectabilidad con 30 G	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Centrifugación 1 h (2000 g)	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente
Resuspensión agitando con la mano	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min
Microscopía óptica después de 15 min con agitación	No hay cristales grandes > 50 µm	No hay cristales grandes > 50 µm	No hay cristales grandes > 50 µm	No hay cristales grandes > 50 µm	No hay cristales grandes > 50 µm	No hay cristales grandes > 50 µm	No hay cristales grandes > 50 µm	No hay cristales grandes > 50 µm
Resuspensión después de 4 h de centrifugación a 4000 rpm (2000g)	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min	No es posible en un plazo de 3 min	No es posible en un plazo de 3 min	No es posible en un plazo de 3 min	No es posible en un plazo de 3 min
Resuspensión después de 8 h de centrifugación a 4000 rpm (2000g)	Posible en un plazo de 3 min	Posible en un plazo de 3 min	Posible en un plazo de 5 min	Posible en un plazo de 5 min	No es posible en un plazo de 3 min	No es posible en un plazo de 3 min	No es posible en un plazo de 3 min	No es posible en un plazo de 3 min

La prueba de inyectabilidad proporciona una indicación aproximada de si la formulación se puede inyectar con facilidad en una articulación. Para cada vial, se retiró la suspensión con una jeringa a través de una aguja de calibre 30 y se volvió a inyectar en el mismo vial. La facilidad o dificultad de expulsar el contenido se clasificó como «OK» o con dificultad.

La esterilización térmica se realizó a 122,5 °C y durante 20 minutos. Se observó que la capacidad de suspensión y sedimentación de las muestras con esterilización térmica previa y esterilización térmica posterior eran las mismas. Por lo tanto, la esterilización térmica aparentemente no tuvo ningún efecto sobre la degradación y aglomeración de los microcristales. Se tomaron micrografías ópticas de cada formulación resuspendida y se cribaron para detectar partículas que tuvieran un tamaño promedio de partícula $\geq 50 \mu\text{m}$; y no se encontraron partículas que tuvieran un tamaño promedio de partícula $\geq 50 \mu\text{m}$ en ninguna de las formulaciones. La distribución de los cristales micronizados fue homogénea en todos los casos (no se muestran micrografías).

Las formulaciones que comprendían SDS y PC de huevo (P5-P8) mostraron poca capacidad de resuspensión después de 4 h de centrifugación. Por otro lado, formulaciones que comprendían F68 y F127 (P1-P4) mostraron una mejor capacidad de resuspensión, y fueron estudiadas más a fondo.

Ejemplo 4. Formulaciones P9-P16 (PVP-K12 con F68 o F127)

Las soluciones de placebo P9 a P16 se prepararon de acuerdo con la composición (% p/v) enumerada en la Tabla 4.

Tabla 4

Formulación	PVP-K12 (%)	Excipiente adicional	Excipiente adicional (%)
P9	2 %	F68	0,1 %
P10	2 %	F68	0,05 %
P11	4 %	F68	0,1 %
P12	4 %	F68	0,05 %
P13	2 %	F127	0,1 %
P14	2 %	F127	0,05 %
P15	4 %	F127	0,1 %
P16	4 %	F127	0,05 %

- 5 Las formulaciones se prepararon en viales R2 donde se añadieron aproximadamente 5 mg de microcristales del Compuesto A, y se llenaron con las soluciones de placebo P9 a P16 para alcanzar una concentración de sustancia farmacológica de 5 mg/mL. Se estudió la capacidad de resuspensión y la velocidad de sedimentación de las formulaciones de acuerdo con los pasos secuenciales enumerados en la Columna 1 de la Tabla 5. Después de cada paso, se observó la turbidez de las muestras y se resumió en la Tabla 5.

10 Tabla 5

	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16
Paso								
Agitación 1 h	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia
Prueba de inyectabilidad con 30 G	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Resuspensión después de 4 h de centrifugación a 4000 rpm (2000g)	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 1 min	Posible en un plazo de 3 min	Posible en un plazo de 3 min	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s	Posible en un plazo de 30 s
1 h de agitación	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia	Turbia
30 min de sedimentación	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Turbia	Parcialmente turbia	Parcialmente turbia	Parcialmente turbia
1 h de sedimentación	Casi transparente	Casi transparente	Casi transparente	Casi transparente	Turbia	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente	Parcialmente transparente
2 h de sedimentación	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Turbia	Casi transparente	Casi transparente	Casi transparente
4 h de sedimentación	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Turbia	Transparente	Transparente	Transparente
19 h de sedimentación	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Parcialmente transparente	Transparente	Transparente	Transparente

La Tabla 5 muestra que todas las formulaciones que contenían F68 y F127 mostraron una buena capacidad de resuspensión después de una centrifugación de cuatro horas. Sin embargo, las formulaciones que contenían F127 (P13-P16) pudieron volver a suspender los microcristales en un tiempo más corto y mantuvieron los microcristales en suspensión más tiempo en comparación con las formulaciones que contenían F68.

Ejemplo 5. Formulaciones P17-P36 (PVP-K12 y F127)

Las formulaciones de P17 a P36, con o sin F127, se diseñaron como se describe en la Tabla 6, con componentes enumerados como % p/v. Tal como se utiliza en el presente documento, «Comp. A» se refiere al Compuesto A.

Tabla 6

N.º	2 % de PVP-K12	0,05 % de F127	0,01 % de SDS	0,003 % de SDS	0,001 % de SDS	0,875 % de NaCl	5,45 % de manitol	Fosfato 5 mm pH 7,0	5mg/mL de Comp. A
P17	x	x				x		x	x
P18	x		x			x		x	x
P18A	x	x	x			x		x	x
P19	x			x		x		x	x
P20	x				x	x		x	x
P21	x					x		x	x
P22	x	x					x	x	x
P23	x		x				x	x	x
P23A	x	x	x				x	x	x
P24	x			x			x	x	x
P25	x				x		x	x	x
P26	x						x	x	x
P27		x				x		x	x
P28			x			x		x	x
P28A		x	x			x		x	x
P29				x		x		x	x
P30					x	x		x	x
P31						x		x	x
P32		x					x	x	x
P33			x				x	x	x
P33A		x	x				x	x	x
P34				x			x	x	x
P35					x		x	x	x
P36							x	x	x

Las formulaciones anteriores P17 a P36 se prepararon a partir de sus soluciones individuales de placebo añadiendo las cantidades objetivo de los microcristales. Las soluciones de placebo (vehículos) se prepararon a partir de soluciones madre de cada componente. Los componentes (en % p/v) y el volumen (en mL) de las soluciones componentes necesarias para preparar una solución de placebo de 50 mL para cada una de las formulaciones, y el pH de las soluciones de placebo, se enumeraron en la Tabla 7.

Tabla 7

N.º	8,0 % de PVP-K12	1,0 % de F127	0,1 % de SDS	17,5mg/mL de NaCl	109 mg/mL de manitol	Fosfato 5 mm pH 7,0	WFI (mL)	pH sustancia placebo
P17	12,5	2,5		25		5	5	6,8

ES 2 981 903 T3

N.º	8,0 % de PVP-K12	1,0 % de F127	0,1 % de SDS	17,5mg/mL de NaCl	109 mg/mL de manitol	Fosfato 5 mm pH 7,0	WFI (mL)	pH sustancia placebo
P18	12,5		5	25		5	2,5	6,79
P18A	12,5	2,5	5	25		5	0	6,79
P19	12,5		1,5	25		5	6	6,84
P20	12,5		0,5	25		5	7	6,85
P21	12,5			25		5	7,5	6,87
P22	12,5	2,5			25	5	5	7,14
P23	12,5		5		25	5	2,5	7,07
P23A	12,5	2,5	5		25	5	0	7,06
P24	12,5		1,5		25	5	6	7,03
P25	12,5		0,5		25	5	7	7,05
P26	12,5				25	5	7,5	7,15
P27		2,5		25		5	17,5	6,95
P28			5	25		5	15	6,98
P28A		2,5	5	25		5	12,5	6,97
P29			1,5	25		5	18,5	6,94
P30			0,5	25		5	19,5	6,89
P31				25		5	20	6,85
P32		2,5			25	5	17,5	7,06
P33			5		25	5	15	7,2
P33A		2,5	5		25	5	12,5	7,21
P34			1,5		25	5	18,5	7,21
P35			0,5		25	5	19,5	7,22
P36					25	5	20	7,13

En la Tabla 8 se describe la preparación de las soluciones madre para cada excipiente.

Tabla 8

8 % de PVP-K12	Para 200 mL: se pesaron 16 g de PVP-K12 en matraz volumétrico de 200 mL y se completó con agua.
1 % de F127	Para 50 mL: se pesaron 0,5 g de F127 en matraz volumétrico de 50 mL y se completó con agua.
0,1 % de SDS (5/50)	Para 50 mL: se pesaron 0,05 g de SDS en matraz volumétrico de 50 mL y se completó con agua.
0,1 % de SDS (1,5/50)	Para 10 mL: se pesaron 0,01 g de SDS en matraz volumétrico de 10 mL y se completó con agua.
0,1 % de SDS (0,5/50)	Para 5 mL: se pesaron 0,005 g de SDS en matraz volumétrico de 5 mL y se completó con agua.
NaCl (17,5 mg/mL)	Para 500 mL: se pesaron 8,75 g de NaCl en matraz volumétrico de 500 mL y se completó con agua.
Manitol (109 mg/mL)	Para 500 mL: se pesaron 54,5 g de manitol en matraz volumétrico de 500 mL y se completó con agua.
Tampón fosfato 50 mm pH 7,0	Para 1 L: se pesaron 2,88 g de KH_2PO_4 y 4,1 g de Na_2HPO_4 en matraz volumétrico de 1 L y se completó con agua.

Para cada solución de placebo de 50 mL, se añadió la sustancia farmacológica (5 mg/mL) y se completó con el placebo correspondiente en volumen. Se prepararon dos viales de al menos 1 mL de cada formulación para ensayos posteriores. Se estudiaron las características de sedimentación y capacidad de suspensión del primer conjunto de viales. Las formulaciones se agitaron continuamente durante 5, 15, 30 y 60 minutos. Después de 60 minutos de agitación continua, los viales 17, 18, 18A, 19, 22, 23A, 27, 28 fueron homogéneos. Los valores de pH medidos al finalizar el ciclo de agitación fueron comparables a los tomados en las soluciones de placebo iniciales.

Las formulaciones se estudiaron en diversos ensayos para determinar la inyectabilidad, la velocidad de sedimentación y la capacidad de suspensión. Para la inyectabilidad, se retiró cada formulación de muestra con una jeringa a través de una aguja de calibre 30 y se volvió a inyectar en el mismo vial. Todas las formulaciones tuvieron una inyectabilidad aceptable, aunque la retirada de las muestras fue lenta. Posteriormente, las formulaciones de la muestra se dejaron sedimentar durante 60 minutos. Después de 60 minutos, los viales 117, 18, 18A, 22, 23, 23A, 24, 27, 28A, 32 y 33A seguían en suspensión; los viales 19, 20, 21, 25, 26 y 28 comenzaron a sedimentar; y el resto de los viales tuvieron una sedimentación completa. Los viales se cerraron mediante engarzado y se esterizaron en autoclave a 122,5 °C durante 20 minutos. Todas las muestras fueron transparentes, lo que indica que los microcristales habían sedimentado. Después de agitar a mano el vial unas cuantas veces, solo los viales P17, P18, 23A, P27, y P28 se resuspendieron para dar suspensiones homogéneas. El segundo conjunto de viales se sometió a cinco ciclos de termociclo, cada uno de aproximadamente 12 horas a 2-8 °C y 50 °C, y se evaluó como se ha descrito anteriormente. Las muestras se agitaron a mano para resuspender las partículas, solo los viales P17, 18, 19, 27 y 28 presentaron resuspensión. Sin embargo, la mayoría de las formulaciones (pero no todas) se resuspendieron después de agitar más vigorosamente. La inyectabilidad fue aceptable para todos los viales, excepto para P20 y P22.

Se realizó otro análisis de la sedimentación. Después de 60 minutos, los viales P17, P18A, P22, P23, P23A, P24, P27, P28A, P32 y P33A seguían en suspensión. Las muestras fueron transferidas a tubos Eppendorf y centrifugadas a 4000 rpm durante 4 horas. Posteriormente, las muestras agitaron para resuspenderlas. Más de la mitad se resuspendieron después de agitar vigorosamente (vórtex), pero solo los viales P17, P22, P27, P32 y P33A se resuspendieron de manera sistemática después de 60 minutos y después de la centrifugación.

Ejemplo 6. Formulación de liberación prolongada de ejemplo

El Ejemplo 6 proporciona una composición de ejemplo para ilustrar pero no limitar la invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen además variaciones aceptables conocidas por un experto en la técnica.

Componente	[mg/mL]
Microcristales del Compuesto A	Hasta 100
PVP-K12	20
Poloxamero 407 (LUTROL® F127)	1
NaCl	8,75
Fosfato pH 7	0,71

Sorprendentemente, la suspensión de microcristales seleccionada pudo esterilizarse térmicamente por calor húmedo y no mostró ningún signo de crecimiento cristalino (maduración de Oswald) o agregación durante la esterilización y durante el almacenamiento excesivo, lo que permite una administración de la dosis precisa a través de una aguja delgada (30G). No se observó irritación del tejido local. En una realización, la composición comprende 25 mg/mL de microcristales del Compuesto A como una suspensión uniforme en el vehículo tamponado anterior.

Ejemplo 7. Datos comparativos de formulaciones de liberación prolongada

Se prepararon y estudiaron varias formulaciones con características de liberación prolongada. En cada formulación se utilizó la mayor carga posible de sustancia farmacológica para maximizar el efecto terapéutico.

Suspensiones de microcristales

El Compuesto A (250 µg) fue suspendido en 25 µL de vehículo tamponado del Ejemplo 6.

Suspensión de micropartículas de PLGA

Se emulsionaron el Compuesto A (2 % p/v) y PLGA (12 kDa; relación 1:1 L:G) en diclorometano en una solución acuosa que contenía un 1 % p/v de alcohol polivinílico (PVA) para estabilizar la emulsión inicial. La evaporación del diclorometano por calor dio lugar a que el Compuesto A se dispersara molecularmente en micropartículas de

PLGA, que posteriormente se lavaron en agua y se secaron. Se obtuvieron micropartículas de PLGA con una distribución del tamaño de partícula de D50=40 µm y D90=57 µm.

Suspensión de liposomas

Se utilizó una formulación de liposomas para solubilizar el Compuesto A en una bicapa lipídica y obtener una posible liberación sostenida. Además, el liposoma debe ayudar como lubricante en el lado inyectado. Se preparó una fórmula de liposomas como se describe en los siguientes procedimientos:

Primer procedimiento

1. Se disolvieron DMPC (100 mg) y el Compuesto A no micronizado (3 mg) en 10 mL de EtOH:DCM 1:1
2. Se eliminaron EtOH y DCM en el rotavapor durante 30 min a 40 °C y 250 mbar (140 rpm)
3. Se eliminaron las trazas de EtOH y DCM durante 10 min a 40 °C y 40 mbar (140 rpm)
4. La película de Lípido/Compuesto A se rehidrató con 1 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) o azúcares en agua
5. Las muestras fueron extruidas a través de un filtro de 1 µm para obtener tamaños uniformes
6. Las muestras se congelaron a -20 °C
7. Las muestras se liofilizaron durante la noche
8. Las muestras se resuspendieron con agua estéril

Segundo procedimiento

1. Se disolvieron el Compuesto A y DMPC en tert-butanol
2. Las muestras se congelaron a -20 °C
3. Las muestras se liofilizaron durante la noche
4. Las muestras se resuspendieron con PBS

Los materiales originales podrían filtrarse en condiciones estériles solubilizando DMPC y el Compuesto A en tert-butanol. Después de la liofilización, el polvo podría reconstituirse para fabricar vesículas multilamelares (MLV, por sus siglas en inglés). Los lípidos utilizados (DMPC) en su forma fabricada (MLV) tienen las ventajas de una retención potencialmente mejor en el lado de la inyección debido a su gran tamaño y propiedades antiinflamatorias. Se estudió la fuga del Compuesto A en un modelo en ratón, donde se observó una liberación rápida del Compuesto A.

Datos comparativos

El compuesto A se administró intraarticularmente (IA) en diferentes formulaciones de liberación prolongada a ratas Lewis machos, 3 animales por formulación. Las suspensiones de micropartículas de PLGA y liposoma MLV se administraron cerca de la dosis máxima posible, que puede estar limitada por la capacidad de carga del fármaco. Las muestras plasmáticas se recogieron en serie después de las inyecciones IA hasta 480 horas (20 días, n=3 por punto temporal).

Las concentraciones plasmáticas del Compuesto A se cuantificaron mediante un ensayo de cromatografía de líquidos/ espectrometría de masas (LC/MS/MS). Se utilizaron doscientos picogramos por mililitro (pg/mL) de clorhidrato de verapamilo (Sigma-Aldrich, V4629, CAS 152-11-4) en acetonitrilo/metanol, 3/1 en volumen, como patrón interno y disolvente de precipitación plasmática. A 20 µL de cada muestra de plasma, se añadieron 100 µL de solución de patrón interno para precipitar las proteínas de la matriz. La muestra se agitó en vórtex y después se centrifugó con una Centrifuga 5810R de Eppendorf (Eppendorf, Hamburgo, Alemania) en una configuración de 4000 rpm durante 5 minutos a 10 °C. El sobrenadante (80 µL) se transfirió a una placa limpia de 96 pocillos y se mezcló con 75 µL de agua Milli-Q. Las muestras mezcladas se inyectaron (5 µL) en una columna analítica ZORBAX® SB-C8 (2,1 x 30 mm, 3,5 µm, Agilent Technologies Inc., Palo Alto, CA, EE. UU.) utilizando un método de gradiente con un caudal de 700 µL/min (véase la Tabla a continuación). Se utilizaron fases móviles que consistían en un 0,05 % de ácido fórmico en agua (disolvente A) y un 0,05 % de ácido fórmico en acetonitrilo

(disolvente B). El compuesto A y el patrón interno eluyeron con un tiempo de retención de 1,40 y 1,45 minutos, respectivamente.

Gradiente de HPLC

Tiempo total (min)	A (%)	B (%)
0,00	92	8
2,00	10	90
2,01	92	8
2,50	92	8

El sistema de HPLC, compuesto por la bomba binaria de la serie 1260 de Agilent (Agilent Technologies Inc.), el microdesgasificador a vacío de la serie 1260 de Agilent (Agilent Technologies Inc.), el automuestreador de análisis CTC PAL-HTC-xt (LEAP Technologies, Carborro, NC, EE. UU.) se interconectó con un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo 5500 de Applied Biosystems SCIEX (AB Sciex LLC., Foster City, CA, EE. UU.). Los análisis de los espectros de masas se llevaron a cabo utilizando la ionización por electropulverización (ESI) en el modo de iones positivos. La integración del pico del Compuesto A (363,03>156,00) y el patrón interno (455,40>165,10) se realizó utilizando el software Analyst™ 1.5. El límite inferior de cuantificación (LIDC) en plasma fue de 5 pg/mL. Se añadieron cantidades conocidas de Compuesto A a plasma para crear muestras de control de calidad con concentraciones conocidas de 20, 80, 800, 4000 y 20000 pg/mL.

En puntos temporales de hasta 480 horas, se recogieron muestras de plasma de rata y se analizó la concentración de fármaco. La Tabla 9 muestra los parámetros PK plasmáticos después de la administración intraarticular. Como se muestra en la FIG. 2 y en la Tabla 9, la suspensión de microcristales superó a las otras formulaciones al permitir la dosis del fármaco más elevada, la C_{\max} más alta y la exposición al fármaco a lo largo del tiempo (ABC) hasta el final del período de observación. El perfil de microsuspensión (■) alcanza la C_{\max} más alta, ya que la carga de fármaco fue la más alta entre los sistemas estudiados. Debido al tiempo de permanencia más prolongado de la suspensión de microcristales del Compuesto A, se obtuvo posteriormente el perfil de la suspensión de microcristales del Compuesto A *in vivo*.

Tabla 9

Formulación	Dosis [μg]	$T_{1/2}$ [h]	C_{\max} [nM]	T_{\max} [h]	$ABC_{0-\text{inf}}$ [h*nM/μ]	Dosis (normalizada) $ABC_{0-\text{inf}}$ [h*nM/μg]	Dosis (normalizada) C_{\max} [nM/pg]
Suspensión de microcristales	250	102,4	11,8	6,0	761,9	3,0	0.047
Suspensión de micropartículas de PLGA	25	43	0,74	0,69	26,4	1,1	0.029
Suspensión de liposomas MLV	75	18,8	1,9	2,2	33,1	0,44	0.025

Ejemplo 8. Datos comparativos de la formulación de liberación inmediata y prolongada

Un estudio *in vivo* comparó las formulaciones de liberación inmediata (LI) y liberación prolongada (LP) en dosis suministrables que se pueden alcanzar con los tipos de formulación respectivos en un modelo de desgarro de menisco de rata (DMR) en machos Lewis de 36 semanas de edad, después de una única inyección intraarticular después de 4 semanas y retirada después de 12 semanas (es decir, 8 semanas después de la inyección). La Figura 3 compara los perfiles *in vivo* de la formulación LP (250 μg) y la formulación LI (91 ng) del Compuesto A. Como se muestra en la Figura 3, la suspensión de microcristales de liberación prolongada fue eficaz para reparar el cartílago y, por lo tanto, proporciona la ventaja de reducir la frecuencia de administración (es decir, menos inyecciones) sin comprometer la eficacia del tratamiento.

Ejemplo 9. Formulaciones de liberación prolongada que comprenden el Compuesto A (25 mg/mL)

El Compuesto A (25 mg/mL) se dispersó en un vehículo tamponado acuoso que contenía los siguientes excipientes, en presencia de fosfato disódico anhidro (5 mm), NaOH (1 N), HCl al 25 % (1 N) como agentes de ajuste del pH para fijar el pH al pH fisiológico 7 y agua para inyección.

Vehículo	p/v (%)
PVP-K12	2 %
Poloxamero 407 (LUTROL® F127)	0,1 %
NaCl	88 %

5

Para aumentar la concentración de la sustancia farmacológica, se añadieron 50 mg del polvo del Compuesto A se añadió a 2 mL de la solución de vehículo como se ha indicado anteriormente. La solución se agitó durante la noche a 500 rpm con agitación magnética, y se obtuvo una suspensión homogénea de microcristales dispersos individualmente sin agregados o aglomerados visibles.

10

Ejemplo 10. Formulaciones de liberación prolongada que comprenden el Compuesto A (50-400 mg/mL)

Las composiciones que comprenden esencialmente la misma composición del vehículo que en el Ejemplo 10 con concentraciones variables de PVP K12 y poloxámero 407 se cribaron para evaluar el impacto de la concentración de excipientes en la sedimentación y la resuspensión de las composiciones que comprenden el Compuesto A en concentraciones de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 400 mg/mL. Las siguientes composiciones (1)-(4) se obtuvieron como suspensiones desaglomeradas que se resuspendieron fácilmente después de la sedimentación (p. ej., durante la esterilización en autoclave o durante el almacenamiento durante varios días).

15

	(1)	(2)	(3)	(4)
Compuesto A	50 mg/mL	100 mg/mL	200 mg/mL	400 mg/mL
PVP-K12	2-4 % (p/v)	2-4 % (p/v)	2-4 % (p/v)	2-4 % (p/v)
Poloxámero 407	0,2 % (p/v)	0,2 % (p/v)	0,2 %-0,4 % (p/v)	0,8 % (p/v)

20

Ejemplo 11. Carboximetilcelulosa como estabilizante de la suspensión adicional

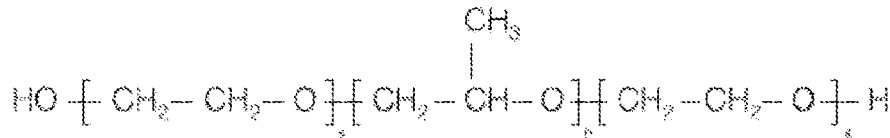
Se añadió carboximetilcelulosa a una suspensión que comprende microcristales del Compuesto A (25 mg/mL) en el vehículo tamponado del Ejemplo 6. Sorprendentemente, la resuspensión de muestras no esterilizadas en autoclave y esterilizadas en autoclave mejoró en presencia de CMC (1 % y 1,5 % p/v).

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una suspensión acuosa de: (i) N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y (ii) un tensioactivo que comprende un copolímero soluble en agua caracterizado por una solubilidad > 5 % en agua a 25 °C.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho tensioactivo es un copolímero de bloque soluble en agua de la fórmula



en donde:

a es 75-101; y
b es 25-60.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde dicho copolímero de bloque soluble en agua se define además como poloxámero 188 o poloxámero 407.

4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 2 o 3, en donde la concentración de dicho copolímero de bloque soluble en agua es de al menos un 0,025 % p/v, y opcionalmente entre un 0,05-1 % p/v.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho tensioactivo comprende además laurilsulfato de sodio, opcionalmente en donde la concentración de dicho laurilsulfato de sodio es de al menos un 0,05 % p/v, y opcionalmente entre un 0,05-0,5 % p/v.

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además un estabilizante de la suspensión, opcionalmente en donde la concentración de dicho estabilizante de la suspensión está entre un 0,1-10 % p/v.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde dicho estabilizante de la suspensión se selecciona entre: (i) polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio entre 1-10 kDa y, opcionalmente, entre 2-5 kDa; (ii) carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio entre 25-2500 kDa y, opcionalmente, entre 75-125 kDa; y (iii) una combinación de estas.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la concentración de dicha polivinilpirrolidona está entre un 1-5 % p/v, y opcionalmente entre un 2-4 % p/v; y la concentración de dicha carboximetilcelulosa es de un 0,5-2 % (p/v), y opcionalmente entre un 0,75-1,5 % p/v.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicha polivinilpirrolidona se define adicionalmente como PVP-12.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicha suspensión acuosa comprende: (i) entre 1-400 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina por 1 mL de dicha suspensión acuosa; (ii) entre un 0,05-1 % p/v de copolímero de bloque soluble en agua, opcionalmente donde dicho copolímero de bloque soluble en agua es poloxámero 188 o poloxámero 407; y opcionalmente (iii) entre un 1-5 % p/v de polivinilpirrolidona, opcionalmente en donde dicha polivinilpirrolidona es PVP-K12.

11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicha N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida se define adicionalmente como (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde dicha composición es adecuada para inyección intraarticular.

13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para su uso en el tratamiento, la mejora o la prevención de lesión o daño articular agudo en un sujeto que lo necesite, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico.

14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha composición farmacéutica comprende un intervalo posológico de hasta 25 mg, hasta 75 mg, hasta 100 mg, hasta 200 mg o hasta 400 mg de N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida microcristalina.
- 5 15. Una combinación que comprende la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y un segundo agente terapéutico.

FIGURA 1

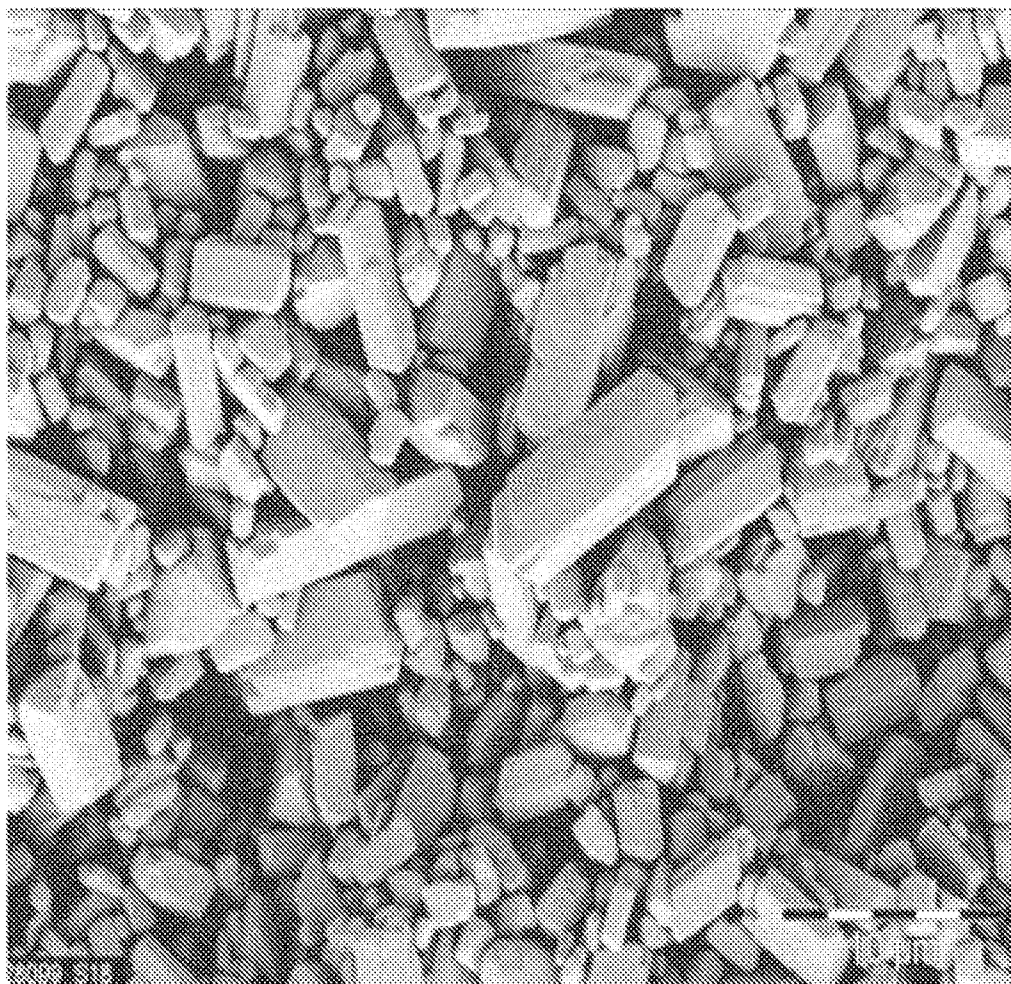


FIGURA 2

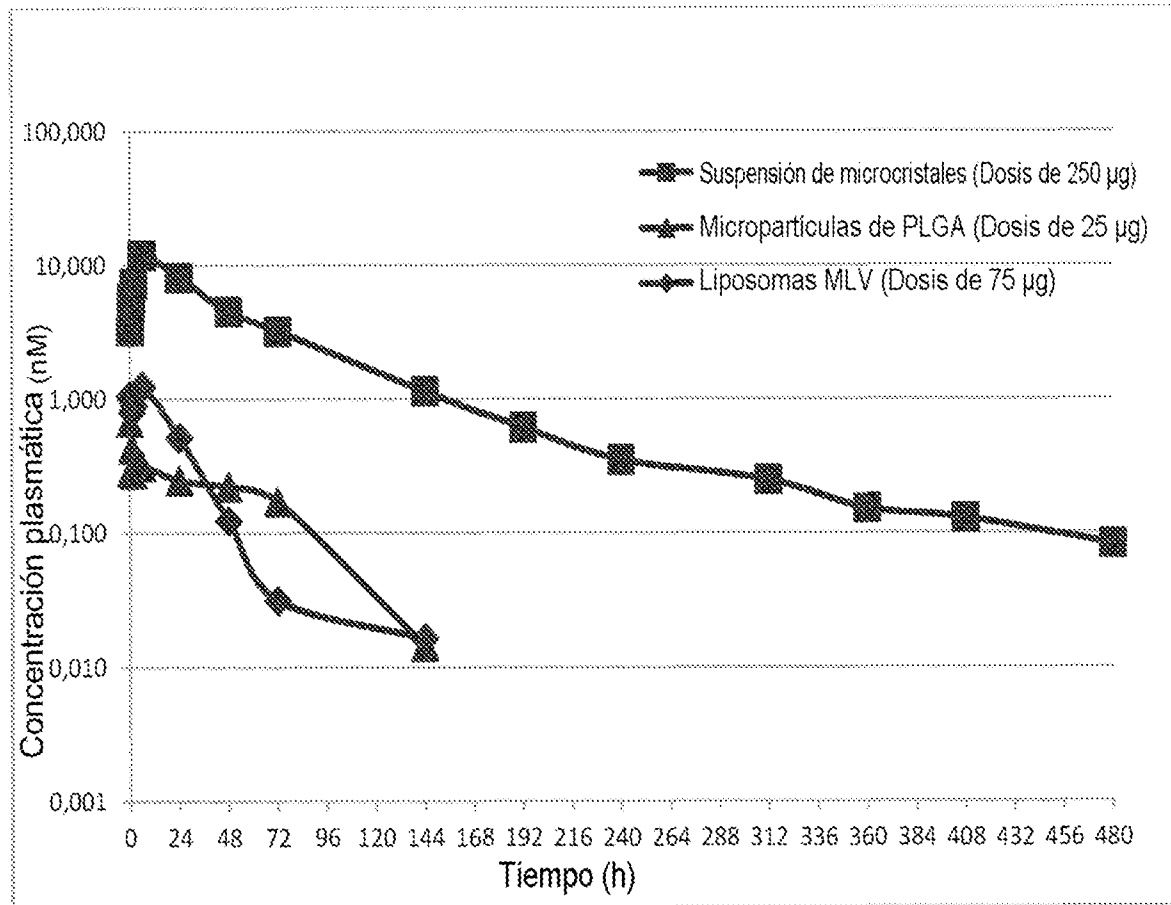


FIGURA 3

