(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 400 324**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009** **E 09730701 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012** **EP 2271318**

(54) Título: **Producto farmacéutico depot que comprende N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida**

(30) Prioridad:

09.04.2008 US 43491

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2013

(73) Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es:

BATEMAN, NICOLA, FRANCES;
MACFAUL, PHILIP, ALEXANDER y
NASH, IAN, ALUN

(74) Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 400 324 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

Producto farmacéutico depot que comprende N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida

[0001] La presente invención se refiere a un producto farmacéutico depot que comprende *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y a los usos del producto farmacéutico depot.

[0002] El documento WO-A-2005/061465 describe derivados de amida, incluyendo *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y enseña que los derivados de amida son inhibidores de la producción de citocinas tales como el factor de necrosis tumoral (en lo sucesivo TNF), por ejemplo, el TNFα, y de varios miembros de la familia de las interleucinas (en lo sucesivo IL), por ejemplo, IL-1, IL-6 e IL-8 (especialmente la IL-1). En particular, y sin querer implicar que los derivados de amida desvelados en el documento WO-A-2005/061465 posean actividad farmacológica únicamente en virtud de un efecto sobre un proceso biológico, se cree que los derivados de amida inhiben los efectos de las citocinas en virtud de la inhibición de la enzima cinasa p38. La cinasa p38 (también conocida como proteína de unión supresora de citocinas, en lo sucesivo CSBP) y la cinasa reactivante (en lo sucesivo RK) son miembros de la familia de cinasas de proteínas activadas por mitógeno (en lo sucesivo MAP) de enzimas que se sabe que son activadas por el estrés fisiológico, tal como el inducido por radiación ionizante, agentes citotóxicos y toxinas, por ejemplo, endotoxinas tales como lipopolisacáridos bacterianos, y por diversos agentes tales como las citocinas, por ejemplo, el TNFα y la IL-1. Se sabe que la cinasa p38 fosforila ciertas proteínas intracelulares que están implicadas en la cascada de etapas enzimáticas que conducen a la biosíntesis y la excreción de citocinas tales como el TNFα y la IL-1.

[0003] Por lo tanto se cree que los derivados de amida descritos en el documento WO-A-2005/061465 son útiles en el tratamiento de enfermedades o dolencias médicas en las que hay una producción excesiva de citocinas, por ejemplo, una producción excesiva del TNFα o de la IL-1. Dichas enfermedades y dolencias médicas incluyen enfermedades inflamatorias y alérgicas, tales como la inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, artrosis y gota). Para el tratamiento de enfermedades y dolencias médicas tales como la inflamación de las articulaciones, sería deseable administrar el derivado de amida directamente en el sitio (tal como la articulación) que requiere el tratamiento, preferiblemente para conseguir una liberación controlada y/o sostenida del derivado de amida en ese sitio. Por lo tanto, existe una necesidad de una formulación o una composición que comprenda *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una forma adecuada para dicha administración, por ejemplo, para un producto farmacéutico depot.

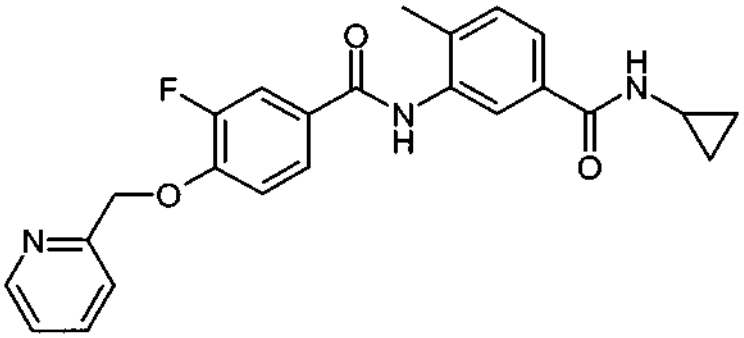
[0004] Aunque el documento WO-A-2005/061465 sugiere que los derivados de amida descritos en el mismo pueden incluirse en una composición farmacéutica, por ejemplo, en una forma adecuada para el uso oral o tópico, para su administración mediante inhalación o insuflación, o para su administración parenteral, no hay ninguna desvelación en el documento WO-A-2005/061465 de un producto farmacéutico depot que comprenda un derivado de amida como el desvelado en el mismo, ya sea solo como dicho producto farmacéutico depot que comprende *N*-{5-[(ciclo-propilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida, o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0005] Según la presente invención, se prevé un producto farmacéutico depot que comprende (i) *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como un agente farmacéutico (PA) y (ii) un polímero que se degrada para crear un microclima ácido en el que se libera el PA desde el polímero tras la degradación de polímero.

[0006] En el producto farmacéutico depot de la presente invención, el agente farmacéutico (en lo sucesivo el PA) es *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por lo tanto, las referencias de este documento al PA incluyen el compuesto *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida *per se,* así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0007] Como apreciaría la persona experta, un producto farmacéutico depot es una composición que libera un PA, especialmente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un PA (en este documento, *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(pi-ridin-2-ilmetoxi) benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) con el tiempo, de forma que proporcione la administración con una liberación controlada y/o sostenida del PA comprendido en el mismo.

[0008] La *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida tiene la estructura:



y se desvela como el ejemplo 5-y en el documento WO-A-2005/061465.

[0009] Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida para incluir en el producto farmacéutico depot de la presente invención se basan según un juicio médico razonable como adecuadas para su administración a un sujeto, por ejemplo, un animal de sangre caliente tal como un ser humano, sin actividades farmacológicas indeseables y sin una toxicidad indebida. Algunas sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición ácida, por ejemplo, sales de adición ácida con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maleico, tartárico, fumárico, hemifumárico, succínico, hemisuccínico, mandélico, metansulfónico, dimetansulfónico, etan-1,2-sulfónico, bencensulfónico, salicílico o 4-toluensulfónico. Una sal de adición ácida preferida es una sal de adición ácida con ácido clorhídrico, es decir, para proporcionar el clorhidrato de la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}--3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida.

[0010] La *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida, y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, pueden sintetizarse a partir de materiales de partida adecuados usando procedimientos estándar de química orgánica, por ejemplo, según se desvela en el documento WO-A-2005/061465. Por ejemplo, la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida puede prepararse mediante reacción de la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-hidroxibenzamida con clorhidrato de 2-clorometil-piridina en presencia de una base adecuada (tal como carbonato potásico). La reacción de la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida con ácido clorhídrico proporciona la sal de clorhidrato.

[0011] El productos farmacéuticos depot de la presente invención permiten la administración del PA usando una formulación de liberación controlada y/o sostenida, de forma que se mantenga el nivel terapéutico del PA durante un periodo de tiempo prolongado. Esto es ventajoso porque reduce la frecuencia de dosificación y proporciona un modo conveniente administración del PA, lo que es particularmente deseable para la administración del PA directamente en la articulación, es decir, mediante la administración intraarticular. Las formulaciones de liberación controlada y/o sostenida también pueden reducir la gravedad y la frecuencia de cualquier efecto secundario indeseable asociado con un PA en particular. Las mejoras en la conveniencia de administración y la reducción en la aparición y la gravedad de los efectos secundarios mejoran a su vez el cumplimiento por parte del paciente.

[0012] Muchos compuestos que representan un PA se encuentran inadecuados para incluir en productos farmacéuticos depot, principalmente debido a factores tales como la inestabilidad de los compuestos o las formulaciones requeridas para la liberación controlada y/o sostenida y/o para su administración intraarticular. Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el PA incluido en el producto farmacéutico depot de la presente invención es hidrolíticamente estable en el microclima ácido creado tras la degradación del polímero incluido en el mismo, y que por lo tanto el PA es adecuado para su inclusión en el producto farmacéutico depot. Adicionalmente, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el PA incluido en el producto farmacéutico depot de la presente invención puede ser proporcionado con una elevada concentración local sostenida del PA en el lugar de administración, por ejemplo, en una articulación, para proporcionar la liberación controlada y/o sostenida eficaz del PA. En otras palabras, el producto farmacéutico depot es eficaz para liberar lentamente el PA de forma que se consiga un efecto de larga duración.

[0013] Ventajosamente, el PA puede ser incluido en el producto farmacéutico depot de la presente invención sin que requiera ninguna modificación química previa a su inclusión en el mismo.

[0014] Como apreciará la persona experta, un "agente farmacéutico" (o PA) es un agente que provoca un efecto farmacológico en un sujeto al que se le administra, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, por ejemplo, para tratar o prevenir una enfermedad o una dolencia médica. Como se analizó anteriormente, el PA del producto farmacéutico depot de la presente invención es N-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, que se cree que provoca un efecto farmacológico mediante la inhibición de los efectos de las citocinas (tales como el TNF, por

ejemplo, el TNFα, y de varios miembros de la familia de las IL, por ejemplo, IL-1, IL-6 e IL-8) en virtud de la inhibición de la enzima cinasa p38.

[0015] El PA que está incluido en el producto farmacéutico depot de la presente invención es eficaz en el tratamiento de una enfermedad o dolencia inflamatoria, por ejemplo, una dolencia provocada por la inflamación de un articulación, tal como artrosis, en la que puede ocurrir un inflamación sinovial tanto aguda como crónica. La artrosis (también conocida como artritis degenerativa o enfermedad particular degenerativa) es la forma más habitual del artritis, que padecen muchas personas en todo el mundo, y son altamente deseables formulaciones mejoradas para la administración de PAs para el tratamiento de la artrosis.

[0016] Como apreciará la persona experta, el PA está presente en el producto farmacéutico depot de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad del PA (por ejemplo, según está contenido en el producto farmacéutico depot) que, cuando se administra a un sujeto que padece una enfermedad o una dolencia frente a la cual es eficaz el PA, provoca la reducción, la remisión o la regresión de la enfermedad o de la dolencia médica.

[0017] La cantidad terapéuticamente eficaz del PA que está incluida en el producto farmacéutico depot variará necesariamente dependiendo de la naturaleza de la alteración que se va a tratar y del paciente tratado en particular, según los principios bien conocidos de medicina. Adicionalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz del PA que está incluida en el producto farmacéutico depot variará necesariamente según el perfil deseado de liberación controlada y/o sostenida, por ejemplo, dependiendo del periodo de tiempo durante el cual se requiera la liberación del PA y la concentración deseada del PA durante ese tiempo.

[0018] Además del PA, el producto farmacéutico depot de la presente invención comprende un polímero que se degrada para crear un microclima ácido, por ejemplo, un polímero que se trata en presencia de agua para crear un microclima ácido. Con esto queremos indicar un polímero que se degrada o se rompe químicamente para proporcionar un pH ácido en una pequeña área localizada (tal como una articulación) en la cual se administra el producto farmacéutico depot. Preferiblemente, el pH ácido es esencialmente uniforme en el área localizada y difiere del área circundante, que puede ser un pH fisiológico (típicamente de aproximadamente pH 7,4). El pH ácido es típicamente un pH de menos de aproximadamente 7,4, por ejemplo pH en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 7, tal como de aproximadamente 3 a aproximadamente 7; convenientemente de aproximadamente 1 a menos de 7 o de aproximadamente 3 a menos de 7.

[0019] Típicamente, el PA está dispersado o encapsulado en el polímero, de forma que el PA es liberado de forma continua desde el polímero según se degrada el polímero con el tiempo para crear el microclima ácido. Se ha averiguado que el PA que está incluido en el producto farmacéutico depot de la presente invención es hidrolíticamente estable en el microclima ácido que se crea por la degradación del polímero. La liberación del PA desde el polímero proporciona la liberación controlada y/o sostenida del PA desde el producto farmacéutico depot hasta el sujeto, por ejemplo, un animal de sangre caliente tal como el ser humano, al que se le administra el producto farmacéutico depot. Preferiblemente, se consigue una elevada concentración local (es decir, en el área en la que se administra el producto farmacéutico depot, tal como una articulación) para desencadenar el efecto terapéutico deseado, y una baja concentración sistémica para mitigar cualquier toxicidad sistémica indeseada del PA, tras la degradación del polímero y la liberación del PA. Por lo tanto, el producto farmacéutico depot suministra el PA al sujeto a unas concentraciones eficaces para el tratamiento de la enfermedad o de la dolencia médica en particular durante un periodo sostenido de tiempo.

[0020] En el producto farmacéutico depot de la presente invención puede usarse cualquier polímero adecuado, siempre que el polímero se degrade para crear un microclima ácido, es decir, tras su administración a un sujeto, por ejemplo, a un animal de sangre caliente tal como el ser humano, y que sea biodegradable y biocompatible.

[0021] Como apreciará la persona experta, con el término "biocompatible" queremos indicar un material que es compatible con el tejido vivo o un sistema vivo al no ser tóxico, perjudicial o fisiológicamente reactivo y no provocar rechazo inmunológico.

[0022] Con el término "biodegradable" queremos indicar un material que es degradado en un entorno biológico.

[0023] Por ejemplo, un polímero puede ser "biodegradable" de forma que la totalidad del polímero se degrade y no requiera ser eliminado después de su uso, es decir, una vez que se ha liberado todo el PA. Dichos polímeros pueden comprender uniones éster hidrolizables y escindibles enzimáticamente que se rompen en condiciones biológicas (por ejemplo, en presencia de agua y enzimas biológicas que se encuentran en los tejidos de los animales de sangre caliente, tales como los seres humanos) para producir productos no tóxicos, biocompatibles y/o biodegradables. Alternativamente, un polímero puede ser "biodegradable" por tener una semivida finita en un entorno biológico. Por ejemplo, el polímero puede tener una semivida de 1 a 12 meses, tal como de 1 a 6 meses.

[0024] Típicamente, el polímero incluye al menos un grupo funcional ácido o al menos un grupo funcional que

puede reaccionar para producir un grupo funcional ácido, es decir, un grupo funcional ácido que es un grupo que es capaz de donar un protón a un grupo funcional básico tal como una amina. Algunos ejemplos de grupos funcionales ácidos adecuados incluyen grupos ácidos carboxílicos (es decir, $-S(O)_2OH$). Algunos ejemplos de grupos funcionales adecuados que pueden reaccionar para producir un grupo funcional ácido incluyen ésteres (es decir, RC(O)OR, en la que R puede representar alquilo o arilo), ésteres que pueden reaccionar con agua para producir un correspondiente grupo ácido carboxílico y un alcohol.
Preferiblemente, el polímero se elige de forma que se degrade y libere el PA durante un periodo de 30 a 90 días. Por ejemplo, el polímero puede degradarse y liberar el PA durante un periodo de 30, 60 ó 90 días. Por ejemplo, el polímero puede degradarse y liberar el PA durante un periodo de 120, 150 ó 180 días.

[0025] Algunos polímeros adecuados incluyen un poliéster de un ácido hidroxigraso y derivados del mismo (por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido policítrico, ácido polimálico, ácido poli-β-hidroxibutírico, polímero de apertura del anillo de ε-caprolactona, copolímero de ácido láctico-glicólico, copolímero de ácido 2-hidroxibutírico-ácido glicólico, copolímero de ácido poliláctico-polietilenglicol o copolímero de ácido poliglicólico-polietilenglicol), un polímero de un α-cianoacrilato de alquilo (por ejemplo, 2-cianoacrilato de polibutilo), un oxalato de polialquileno (por ejemplo, oxalato de politrimetileno u oxalato de politetrametileno), un poliorto éster, un policarbonato (por ejemplo, carbonato de polietileno o carbonato de polietilenpropileno), un poli-orto-carbonato, un poliaminoácido (por ejemplo, poli-γ-L-alanina, ácido poli-γ-bencil-L-glutámico o ácido poli-γ-metil-L-glutámico), un éster del ácido hialurónico, y similares, y pueden usarse uno o más de estos polímeros.

[0026] Si los polímeros son copolímeros, pueden estar en forma de cualquier copolímero aleatorio, en bloque e injertado. Cuando los anteriores ácidos α-hidroxicarboxílicos, ácidos hidroxidicarboxílicos y ácidos hidroxitricarboxílicos tienen actividad óptica en sus moléculas, puede usarse cualquiera de los isómeros D, de los isómeros L y de los isómeros DL. Entre otros se prefiere el polímero de ácido α-hidroxicarboxílico (preferiblemente polímeros de ácido láctico-glicólico), su éster, ésteres del ácido poli-α-cianoacrílico, etc., y los más preferidos son polímeros de ácido láctico-ácido glicólico (también denominado poli(lactida-co-glicólido) o ácido poli(láctico-co-glicólico), y en lo sucesivo denominado PLGA). Por lo tanto, en un aspecto el polímero es PLGA. Según se usa en este documento, el término PLGA incluye polímeros del ácido láctico (también denominados polilactida, ácido poli(láctico) o PLA).

[0027] Algunos polímeros adecuados de PLGA pueden tener una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico en el intervalo de 100:0 a 50:50, convenientemente en el intervalo de 95:5 a 50:50. Por ejemplo, el polímero de PLGA puede tener una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 95:5 o de 50:50.

[0028] Algunos polímeros adecuados de PLGA pueden tener una longitud del bloque en el intervalo de 1 a 5, preferiblemente de 2 a 4.

[0029] Algunos polímeros adecuados de PLGA pueden tener un peso-peso molecular medio de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 50.000, preferiblemente de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 40.000, y más preferiblemente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000 Daltons. El grado de dispersión (peso-peso molecular medio/número-peso molecular medio, denominado en lo sucesivo polidispersidad) puede variar de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,0, preferiblemente de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3,5.

[0030] Como apreciará la persona experta, el peso-peso molecular medio, el número-peso molecular medio y la polidispersidad pueden determinarse mediante cualquier procedimiento o medio adecuado, por ejemplo, mediante cromatografía de exclusión por tamaños (SEC) con sustancias de referencia de poliestireno de poca polidispersidad con unos picos de pesos moleculares de 1.000.000. 130.000. 50.000. 20.000. 10.000. 5.000. 2.000 y 580 respectivamente. La determinación puede llevarse a cabo usando una columna de SEC Mixed Bed D de 5 μm (fabricada por Polymer Laboratories Ltd., Reino Unido) y usando metanol al 5% en tetrahidrofurano como fase móvil.

[0031] El PLGA puede prepararse mediante cualquier procedimiento convencional, o puede estar disponible comercialmente. Por ejemplo, el PLGA puede producirse mediante una polimerización con apertura del anillo con un catalizador adecuado a partir de lactida cíclica, glicólido, etc. (véanse Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Parte A: Materials, Volumen 2, Marcel Dekker, Inc. (1995); el documento EP-0058481B2; Effects of polymerization variables on PLGA properties: molecular weight, composition and chain structure, y Dorta y col., Int. J. Pharm., 100, págs. 9 - 14 (1993)).

[0032] Se cree que el PLGA es biodegradable mediante la degradación de la totalidad de la composición del polímero sólido debido a la ruptura de los enlaces éster hidrolizables y escindibles enzimáticamente en condiciones biológicas (por ejemplo, en presencia de agua y enzimas biológicas que se encuentran en los tejidos de los animales de sangre caliente, tales como los seres humanos) para formar ácido láctico y ácido glicólico. Tanto el ácido láctico como el ácido glicólico son productos solubles en agua no tóxicos del metabolismo normal, que pueden biodegradarse adicionalmente para formar dióxido de carbono y agua. En otras palabras, se cree que el PLGA es degradado mediante la hidrólisis de sus grupos éster en presencia de agua, por ejemplo, en el cuerpo de un animal de sangre caliente tal como el ser humano, para producir ácido láctico y ácido glicólico y crear el microclima ácido.

Los ácidos láctico y glicólico son subproductos de diversas vías metabólicas del cuerpo de un animal de sangre caliente tal como un ser humano en condiciones fisiológicas normales, y por lo tanto son bien tolerados y producen una toxicidad sistémica mínima.

[0033] El polímero es proporcionado en cualquier forma adecuada en la que pueda dispersarse o encapsularse el PA en el mismo, antes de la degradación del polímero. Por ejemplo, el producto farmacéutico depot puede comprender el polímero en forma de micropartículas o nanopartículas, o en forma líquida, con el PA dispersado o encapsulado en el mismo.

[0034] Algunas micropartículas adecuadas tienen típicamente un tamaño medio de partícula en el intervalo de 0,1 a 1000 μm, preferiblemente de 1 a 750 μm y más preferiblemente de 10 a 500 μm.

[0035] Algunas nanopartículas adecuadas tienen típicamente un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 a 2.000 nm, preferiblemente de 10 a 1.000 nm, y más preferiblemente de 50 a 500 nm.

[0036] En particular, las micropartículas tienen sustancialmente una forma esférica (es decir, son microesferas).

[0037] Cuando el polímero está en forma de por micropartículas, las micropartículas pueden prepararse usando cualquier procedimiento apropiado, tal como mediante un procedimiento mediante evaporación del disolvente o extracción con disolvente. Por ejemplo, en el procedimiento de evaporación del disolvente, pueden disolverse el PA y el polímero en un disolvente orgánico volátil adecuado (por ejemplo, una cetona tal como acetona, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o cloruro de metileno, un hidrocarburo aromático halogenado, un éter cíclico tal como dioxano, un éster tal como acetato de etilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, o un alcohol tal como etanol) y dispersarse en una fase acuosa que contiene un estabilizante de emulsión adecuado (por ejemplo, alcohol polivinílico, PVA). Entonces se evapora el disolvente orgánico para proporcionar las micropartículas con el PA encapsulado en las mismas. En el procedimiento de extracción con disolvente, pueden disolverse el PA y el polímero en un disolvente polar (tal como acetonitrilo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o formiato de metilo) y dispersarse después en una fase acuosa (tal como una disolución de agua/PVA). Se produce una emulsión para proporcionar las micropartículas con el PA encapsulado en las mismas. El secado por pulverización es una técnica de elaboración alternativa para preparar las micropartículas.

[0038] En un aspecto, el producto farmacéutico depot puede comprender el polímero (tal como PLGA según se describió anteriormente) en forma de micropartículas con el PA encapsulado en las mismas. Por ejemplo, el producto farmacéutico depot puede comprender un polímero de PLGA con una relación molar de lactida:glicólido de 50:50 en forma de micropartículas, con el PA encapsulado en las mismas. Dicho producto farmacéutico depot puede ser adecuado para la liberación controlada y/o sostenida del PA durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 días. Además, como ejemplo, el producto farmacéutico depot puede comprender un polímero de PLGA con una relación molar de lactida:glicólido de 95:5 en forma de micropartículas, con el PA encapsulado en las mismas. Dicho producto farmacéutico depot puede ser adecuado para la liberación controlada y/o sostenida del PA durante un periodo de tiempo de aproximadamente 60 a 90 días. Dicho producto farmacéutico depot también puede ser adecuado para la liberación controlada y/o sostenida del PA durante un periodo de hasta 120, de hasta 150 o de hasta 180 días.

[0039] El producto farmacéutico depot puede comprender el PA y el polímero en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el producto farmacéutico depot puede comprender del un 1 a un 30% en peso del PA y de un 70 a un 99% en peso del polímero.

[0040] Por ejemplo, cuando el producto farmacéutico depot de la presente invención comprende micropartículas de PLGA, el PLGA puede estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 99% en peso de las micropartículas. Esta cantidad de PLGA puede usarse cuando se carga aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30% en peso del PA en las micropartículas. También, esta cantidad de polímero se calcula para las micropartículas que comprenden el PA y el PLGA, pero no otros excipientes farmacéuticos usados, por ejemplo, para suspender las micropartículas antes de la liofilización. El PLGA puede usarse en una cantidad de aproximadamente un 88% a aproximadamente un 90% en peso de las micropartículas, cuando se carga aproximadamente un 10% a aproximadamente un 12% en peso del PA en las micropartículas. La proporción de polímero depende típicamente de la fuerza y de la actividad farmacológica del PA usado y de la proporción y la duración de la liberación del PA.

[0041] El producto farmacéutico depot puede comprender adicionalmente un diluyente o portador adecuado farmacéuticamente aceptable, que debería ser miscible con el agua. Algunos diluyentes o portadores adecuados incluyen, por ejemplo, agentes modificadores de la porosidad adecuados (tales como cloruro sódico) que se disuelven rápidamente dejando poros y/o plastificantes adecuados para modificar la tasa de difusión y/o reducir la porosidad (véase, por ejemplo, Burgess, D. J., Hickey, A. J., Drugs and the Pharmaceutical Sciences (149) págs. 305 - 353).

[0042] El diluyente o portador puede incluirse en el producto farmacéutico depot en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el diluyente o portador puede incluirse en una cantidad de un 0 a un 50% en peso de la composición total. Preferiblemente, el producto farmacéutico depot no contiene ningún diluyente o portador adicional.

[0043] El producto farmacéutico depot se proporciona típicamente para su administración local en el sitio deseado de tratamiento, tal como la articulación.

[0044] El producto farmacéutico depot puede formularse para su administración mediante inyección, tal como mediante inyección intraarticular. Así, en particular, el producto farmacéutico depot puede proporcionarse en una forma inyectable (es decir, como un producto farmacéutico depot inyectable). Por "inyectable" queremos indicar que el producto farmacéutico depot puede recogerse en una jeringa e inyectarse en un sujeto, por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, sin provocar efectos adversos debido a la presencia de material sólido en el producto depot. Por ejemplo, el producto farmacéutico depot puede ser inyectable en una articulación, tal como una articulación inflamada. En otras palabras, se proporciona un producto farmacéutico depot para su inyección intraarticular. Algunas articulaciones adecuadas incluyen rodilla, cadera, hombro, tobillo, codo, cintura, dedos y articulaciones de las superficies medulares. El producto farmacéutico depot permanece en la articulación después de la inyección en la misma y consigue una administración local del PA de una forma controlada y sostenida, preferiblemente durante un periodo de tiempo que varía entre 30 y 90 días. Los productos farmacéuticos depot que consiguen una administración local del PA de una forma controlada y sostenida durante un periodo de tiempo de hasta 90 días son ventajosos porque esto minimiza el número de inyecciones locales realizadas en un articulación, lo que permite que los productos depot cumplan las recomendaciones actuales de terapia intraarticular, que aconsejan no superar las tres o cuatro pequeñas inyecciones locales (de aproximadamente 2 ml) en una articulación al año, debido a posibles efectos adversos.

[0045] El producto farmacéutico depot puede formularse para su inyección en el espacio intraarticular de una articulación afectada, por ejemplo, en la porción que contiene el líquido sinovial de una articulación afectada, tal como en un sitio con artrosis. Como apreciará la persona experta, el líquido sinovial está contenido en un espacio articular central definido por huesos opuestos de las articulaciones. Los presentes inventores han averiguado que tras la inyección del producto farmacéutico depot en el líquido sinovial, se libera el PA y sustancialmente se introduce en el tejido circundante, entrando únicamente cantidades menores en el torrente sanguíneo, es decir, para conseguir una elevada concentración local del PA en el área en la que se administra el producto farmacéutico depot (tal como una articulación) y una baja concentración sistémica. Adicionalmente, el producto farmacéutico depot proporciona una "explosión" aceptable (es decir, una liberación del PA) el primer día después de la administración, lo que es ventajoso en su uso y es inesperado a la vista de las enseñanzas de la técnica anterior, tal como en el documento US-6.217.911, que enseña que se prefiere poca o ninguna liberación explosiva. El perfil de liberación eficiente proporcionado por el producto farmacéutico depot de la presente invención no se habría predicho a partir de la técnica anterior, y ayuda a la eficacia del producto farmacéutico depot.

[0046] Preferiblemente, el producto farmacéutico depot proporciona una elevada concentración local sostenida del PA en una articulación tras su administración mediante inyección en la misma, tal como por encima del 100 nanomolar.

[0047] Los productos farmacéuticos depot inyectables pueden comprender una suspensión o una dispersión del PA y una combinación de polímeros en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, que debería ser miscible con el agua. Algunos diluyentes o portadores adecuados incluyen diluyentes o portadores acuosos tales como una disolución acuosa isotónica de un mejorador de la viscosidad (tal como carboximetil celulosa sódica), un tensioactivo (tal como polisorbato 80) y/o un regulador de la tonicidad (tal como cloruro sódico). Los productos farmacéuticos depot inyectables pueden comprender agentes activos adicionales, tales como un anestésico local.

[0048] El producto farmacéutico depot de la presente invención puede formularse para uso en medicina humana o veterinaria. Por ejemplo, puede proporcionarse un producto farmacéutico depot formulado para su inyección intraarticular para uso en medicina humana o veterinaria.

[0049] La presente invención proporciona adicionalmente un producto farmacéutico depot según se define en este documento para su uso en la inhibición de los efectos de las citocinas, por ejemplo, en virtud de la inhibición de la enzima cinasa p38, en un sujeto.

[0050] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un producto farmacéutico depot según se define en este documento para inhibir los efectos de las citocinas, por ejemplo, en virtud de la inhibición de la enzima cinasa p38, en un sujeto.

[0051] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un producto farmacéutico depot según se define en este documento en la elaboración de un medicamento para su uso en la inhibición de los efectos de las citocinas, por ejemplo, en virtud de la inhibición de la enzima cinasa p38, en un sujeto.

[0052] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para inhibir los efectos de las citocinas, por ejemplo, en virtud de la inhibición de la enzima cinasa p38, en un sujeto en necesidad de ello, procedimiento que comprende la administración a dicho sujeto de un producto farmacéutico depot según se define en este documento.

[0053] La presente invención proporciona adicionalmente un producto farmacéutico depot según se define en este documento para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como artrosis, en un sujeto.

[0054] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un producto farmacéutico depot según se define en este documento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como artrosis, en un sujeto.

[0055] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un producto farmacéutico depot según se define en este documento en elaboración de un medicamento para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como artrosis, en un sujeto.

[0056] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como artrosis, en un sujeto en necesidad de ello, procedimiento que comprende la administración a dicho sujeto de un producto farmacéutico depot según se define en este documento.

[0057] El "sujeto" al que se va a administrar el producto farmacéutico depot de la invención es un animal, especialmente un animal de sangre caliente, tal como un animal doméstico o un ser humano, particularmente un ser humano.

[0058] La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitados.

Ejemplo 1

[0059] Se preparó un producto farmacéutico depot que comprendía micropartículas de PLGA que encapsulaban *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida como el PA.

(i) Preparación de las micropartículas

[0060] Se disolvieron 60 mg de *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y 340 mg de PLGA (relación molar lactida:glicólido de 50:50 y un peso molecular de 19,5 KD) en diclorometano/metanol a una proporción de 3:1 (2 ml). Entonces esta disolución se dispersó en la fase acuosa de un 0,5% de PVA p/v con alto cizallamiento para formar una emulsión. El alto cizallamiento se creó usando una mezcladora estática con una elevada tasa de flujo de fase acuosa, por ejemplo, de 1.000 ml/min. La emulsión resultante se añadió a agua (1.250 ml) a 30°C y se agitó a 500 rpm (usando un agitador Heidolf RZR1) durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo y las micropartículas se dejaron sedimentar durante 45 minutos. Se eliminó aproximadamente el 90% (en volumen) del sobrenadante, teniendo cuidado de no alterar las partículas sedimentadas. Se añadió agua (1 l) y se repitió el proceso. Se eliminó aproximadamente el 95% (en volumen) del sobrenadante y las micropartículas se transfirieron a un tubo de ensayo de vidrio. El ciclo de lavado/sedimentación se repitió 2 veces adicionales y entonces las micropartículas se transfirieron a un vial de liofilización con el mínimo volumen de agua. El vial se congeló rápidamente en nitrógeno líquido y las micropartículas se liofilizaron durante 48 horas.

(ii) Protocolo de liberación *in vitro*

[0061] Se suspendieron 0,8 mg de micropartículas que contenían *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil]-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida en PLGA al 50:50 en PBS que contenía un 0,1% p/v de Tween 80 (20 ml). La suspensión resultante se mantuvo estática a 37°C y se tomaron muestras a las 24 horas mediante la eliminación del medio (1 ml) seguido de la adición al medio (1 ml) para asegurar que el volumen del medio en el experimento permanecía constante. Las muestras se tomaron a intervalos regulares (véase la Figura 1) hasta que el producto depot ya no liberó más *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y se analizó mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1

Relación molar del polímero de lactida:glicólido / PM (KD)	Carga de PA (% en peso)	Eficacia de encapsulación (%)	Explosión *in vitro* (%)	Liberación *in vitro* (%)
50:50 19,5	13,33	88,87	16,33	Día 14 - 82,3 Día 25 - 92,38

Relación molar del polímero de lactida:glicólido / PM (KD)	Carga de PA (% en peso)	Eficacia de encapsulación (%)	Explosión *in vitro* (%)	Liberación *in vitro* (%)
50:50 19,5	13,60	90,67	18,35	Día 15 - 79,52 Día 25 - 86,23

[0062] Las micropartículas con PLGA al 50:50 proporcionaron unas elevadas eficacias de encapsulación, produciendo cargas de *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida de aproximadamente un 13%. Los datos del perfil de liberación *in vitro* se muestran en la Figura 1. Los estudios de liberación *in vitro* mostraron que la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida en micropartículas de PLGA al 50:50 tenía una explosión aceptable en el día uno, y se liberaban durante 1 mes *in vitro.* Los dos lotes producidos usando PLGA al 50:50 (Tabla 1) mostraron una buena reproducibilidad.

Ejemplo 2

[0063] Se preparó un producto farmacéutico depot que comprendía micropartículas de PLGA que encapsulaban *N*-{5-[(ciclopro-pilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida como el PA.

(i) Preparación de las micropartículas

[0064] Se disolvieron 60 mg de *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y 340 mg de PLGA (relación molar lactida:glicólido de 95:5 y un peso molecular de 23 KD) en diclorometano/metanol en una proporción de 3:1 (2 ml). Entonces esta disolución se dispersó en la fase acuosa de un 0,5% de PVA p/v con alto cizallamiento para formar una emulsión. El alto cizallamiento se creó usando una mezcladora estática con una elevada tasa de flujo de fase acuosa, por ejemplo, de 1.000 ml/min. La emulsión resultante se añadió a agua (1.250 ml) a 30°C y se agitó a 500 rpm (usando un agitador Heidolf RZR1) durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo y las micropartículas se dejaron sedimentar durante 45 minutos. Se eliminó aproximadamente el 90% en volumen del sobrenadante, teniendo cuidado de no alterar las partículas sedimentadas. Se añadió agua (1 l) y se repitió el proceso. Se eliminó aproximadamente el 95% en volumen del sobrenadante y las micropartículas se transfirieron a un tubo de ensayo de vidrio. El ciclo de lavado/sedimentación se repitió 2 veces adicionales y entonces las micropartículas se transfirieron a un vial de liofilización con el mínimo volumen de agua. El vial se congeló rápidamente en nitrógeno líquido y las micropartículas se liofilizaron durante 48 horas.

(ii) Protocolo de liberación *in vitro*

[0065] Se suspendieron 0,8 mg de micropartículas que contenían *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida en PLGA al 95:5 en PBS que contenía un 0,1% p/v de Tween 80 (20 ml). La suspensión resultante se mantuvo estática a 37°C y se tomaron muestras a las 24 horas mediante la eliminación del medio (1 ml) seguido de la adición al medio (1 ml) para asegurar que el volumen del medio en el experimento permanecía constante. Las muestras se tomaron a intervalos regulares (véase la Figura 2) hasta que el producto depot ya no liberó más *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida y se analizó mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2

Relación molar del polímero de lactida:glicólido / PM (KD)	Carga de PA (% en peso)	Eficacia de encapsulación (%)	Explosión *in vitro* (%)	Liberación *in vitro* (%)
95:5 23	12,95	86,33	12,78	Día 46 - 39,84 Día 91 - 90,02

[0066] Las micropartículas con *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida proporcionaron unas elevadas eficacias de encapsulación, produciendo cargas del PA de aproximadamente el 13%. Los datos del perfil completo de liberación *in vitro* se muestran en la Figura 2. Los estudios de liberación *in vitro* mostraron que la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida en micropartículas de PLGA al 95:5 tenía una explosión aceptable en el día uno, y se liberaban durante 3 meses *in vitro.*

Ejemplo 3

[0067] Se investigaron las características de liberación de la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida en micropartículas de PLGA al 50:50 *in vivo* en ratas.

[0068] La *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida sin formular se inyectó intraarticularmente (15 ng en una inyección de 5 μl en PBS) en ratas y se determinaron las concentraciones

en el líquido sinovial en los minutos 15, 30 y 60 después de la dosis. Se extrajo un líquido sinovial de la articulación de la rodilla de la rata usando un procedimiento de lavado articular. Se expuso la rodilla y se realizó un corte transversal en el tendón rotuliano proximal a la tibia. La cavidad de la rodilla se abrió mediante disección, y la rodilla se lavó entre los cóndilos tibial y femoral con 3 x 25 ml de PBS usando una pipeta eppendorf. Los parámetros farmacocinéticos del PA en el líquido sinovial calculados a partir de este experimento se muestran en la Tabla 3, a continuación:

Tabla 3

Parámetro	Valor	Unidades
Aclaramiento (Cl)	61	μl/hora
Volumen de distribución (Vdss)	9	μl
Semivida ($t_{1/2}$)	0,2	horas

[0069] La *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida como el PA en micropartículas de PLGA al 50:50 (según se prepararon en el Ejemplo 1) se dosificó entonces intraarticularmente (200 μg en 30 μl) en ratas, y se determinaron las concentraciones en el líquido sinovial los días 1, 4, 7, 14 y 21 después de la dosis. Los datos obtenidos en este estudio se representan gráficamente en la Figura 4, junto con una simulación de las concentraciones esperadas en el líquido sinovial basadas en las características de liberación *in vitro* de esta formulación (véase el Ejemplo 1) y el aclaramiento calculado del fármaco liberado fuera del líquido sinovial (Cl = 61 μl/hora).

[0070] Estos datos demuestran claramente que cuando se inyectaba intraarticularmente la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida como el PA en micropartículas de PLGA al 50:50 en ratas, puede sostener la liberación en el líquido sinovial durante 21 días. Además, la buena concordancia entre las concentraciones predichas y las concentraciones medidas sugiere que el ensayo de liberación *in vitro* es un buen factor pronóstico del comportamiento *in vivo* para esta formulación.

[0071] La *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida como el PA en micropartículas de PLGA al 50:50 (como en el Ejemplo 1) se dosificó entonces intraarticularmente (200 μg) en ratas, y se determinaron las concentraciones plasmáticas entre las 24 horas y los 21 días después de la dosis. Los datos obtenidos se muestran gráficamente en la Figura 4 y en la Figura, 5 respectivamente, junto con una simulación de las concentraciones plasmáticas esperadas basadas en las características de liberación explosiva *in vitro*, el aclaramiento calculado del fármaco liberado desde el líquido sinovial (Cl = 61 μl/hora) y los parámetros farmacocinéticos sistémicos de este compuesto en la rata (Cl = 14 ml/min/kg, Vdss = 1,71/kg)

[0072] Según se muestra en las Figuras 4 y 5, las concentraciones plasmáticas del PA estaban en el rango nanomolar (en comparación con el rango micromolar para el líquido sinovial, según se muestra en la Figura 3), lo que confirma el concepto de que la administración intraarticular mediante el producto farmacéutico depot de la presente invención puede tamponar de forma eficaz la exposición sistémica incluso durante el pico de flujo del PA desde las formulaciones depot. Un resumen de estos datos se presenta a la misma escala en la Figura 6 (en la que "predicho en LF" es la línea superior y "predicho en plasma" es la línea inferior). Las micropartículas inyectadas intraarticularmente mostraron sólo una pequeña cantidad de pérdida de PA debido a los efectos de la explosión, dando lugar a unas bajas concentraciones plasmáticas y minimizando por tanto el riesgo de toxicidad.

[0073] En resumen, cuando se inyecta intraarticularmente el producto farmacéutico depot que comprende PA en micropartículas de PLGA (200 μg) en ratas, puede sostener la liberación en el líquido sinovial durante hasta 21 días y da lugar a unas concentraciones plasmáticas muy bajas poco después de la dosificación, debido a un reducido efecto explosivo. Además, el ensayo de liberación *in vitro* es un buen factor pronóstico del comportamiento *in vivo* de las micropartículas de PLGA al 50:50.

Ejemplo 4

[0074] Se investigaron las características de liberación de la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-il-metoxi) benzamida en micropartículas de PLGA al 50:50 *in vivo* en ratas.

[0075] La *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida como el PA en micropartículas de PLGA al 50:50 (como en el Ejemplo 2) se dosificó entonces intraarticularmente (200 μg) en ratas, y se determinaron las concentraciones plasmáticas hasta 91 días después de la dosis. Los datos obtenidos se muestran gráficamente en la Figura 7 (que muestra el perfil de liberación *in vivo* del PA en micropartículas de PLGA al 95:5 en ratas).

[0076] En resumen, cuando se inyecta intraarticularmente el producto farmacéutico depot que comprende PA en micropartículas de PLGA (200 μg) en ratas, muestra un perfil de liberación en plasma durante 91 días que proporciona unas concentraciones plasmáticas muy bajas poco después de la dosificación debido a un efecto explosivo reducido.

Ejemplo 5

[0077] Se investigó la eficacia sostenida de la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil]-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida como el PA en un producto farmacéutico depot.

[0078] Todos los estudios se llevaron a cabo en un modelo de mono-yodoacetato de rata (MIA) de dolor articular como criba de la analgesia del dolor articular provocado por la inflamación y la destrucción articular (véase Ivanavicius y col., 2007 Pain 128 pág. 272). El modelo de MIA induce una sinovitis temprana (día 3) seguida de una pérdida progresiva del cartílago articular, y una patología del hueso subcondrial alrededor del día 14.

[0079] La *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida se formuló en microesferas de PLGA (PLGA al 50:50 como en el Ejemplo 1) y se ensayó en el modelo de MIA. A las ratas se les inyectó intrarticularmente el modelo de MIA en el día 0. Tres días después del MIA (para permitir la progresión de la enfermedad) a los animales se les inyectó intraarticularmente la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida formulada en PLGA al 50:50 (200 μg/30 μl) o en la formulación de microesferas (30 μl). Los datos se muestran en la Figura 3, datos que muestran claramente que hay una eficacia inmediata y sostenida tras la inyección de la *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida formulada. Esta normalización de la asimetría al llevar peso es estadísticamente significativa 48 horas después de la dosis, y desde el día 6 después de la dosis hasta la finalización del estudio (18 días después de la dosis) se muestra gráficamente en la Figura 8.

[0080] Esto demuestra que puede conseguirse una eficacia sostenida usando *N*-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida formulada en microesferas de PLGA. Se produjo una reversión completa de la asimetría al llevar peso.

Ejemplo 6

[0081] Se lleva a cabo un estudio comparable al Ejemplo 5 para valorar el efecto de la N-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida no formulada. Se suministró una dosis de 29 μg/ml (69 μM) de N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida en un volumen de inyección de 5 μl para dar una concentración Cmin de 1 μM a las 1,5 horas. La dosificación se llevó a cabo 3 días después del MIA en el mismo punto temporal que la dosificación de la N-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida formulada como el PA. Los datos se muestran en la Figura 9, que muestran claramente la ausencia de eficacia de la N-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida no formulada en el modelo de MIA en el día 3, lo que indica una necesidad absoluta de la N-{5-[(ciclopropilamino) carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi) benzamida formulada como producto depot en la articulación durante periodos sostenidos para conseguir un efecto farmacodinámico.

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico depot que comprende (i) *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como un agente farmacéutico (PA) y (ii) un polímero que se degrada para crear un microclima ácido, en el que el PA se libera desde el polímero tras la degradación del polímero.

2. El producto farmacéutico depot según la reivindicación 1, en el que el polímero se selecciona de entre un poliéster de un ácido graso hidroxi y derivados del mismo, un polímero de un α-cianoacrilato de alquilo, un oxalato de polialquileno, un poliorto éster, un policarbonato, un poliorto-carbonato, un poliaminoácido, un éster del ácido hialurónico, y mezclas de los mismos.

3. El producto farmacéutico depot según la reivindicación 2, en el que el polímero es un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

4. El producto farmacéutico depot según la reivindicación 3, en el que el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico-ácido glicólico en el intervalo de 100:0 a 50:50.

5. El producto farmacéutico depot según la reivindicación 4, en el que el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico-ácido glicólico de 95:5.

6. El producto farmacéutico depot según la reivindicación 4, en el que el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico-ácido glicólico de 50:50.

7. El producto farmacéutico depot según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el producto farmacéutico depot se formula para la liberación controlada y/o sostenida del PA durante un periodo de 30 a 90 días.

8. El producto farmacéutico depot según la reivindicación 7, en el que el producto farmacéutico depot se formula para la liberación controlada y/o sostenida del PA durante un periodo de 30 días.

9. El producto farmacéutico depot según la reivindicación 7, en el que el producto farmacéutico depot se formula para la liberación controlada y/o sostenida del PA durante un periodo de 60 días.

10. El producto farmacéutico depot según la reivindicación 7, en el que el producto farmacéutico depot se formula para la liberación controlada y/o sostenida del PA durante un periodo de 90 días.

11. El producto farmacéutico depot según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que se formula para su administración mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección intraarticular.

12. El producto farmacéutico depot según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que se formula para su uso en medicina humana.

13. El producto farmacéutico depot según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que se formula para su uso veterinario.

14. El producto farmacéutico depot según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la prevención o el tratamiento de la artrosis.

15. Producto farmacéutico depot según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de la artrosis.

Figura 1

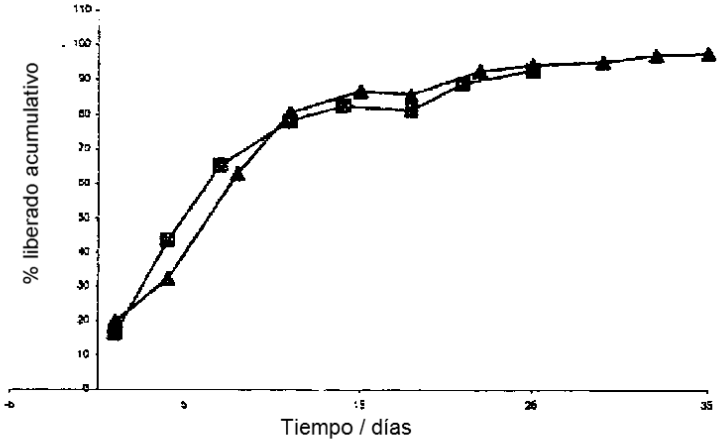


Figura 2

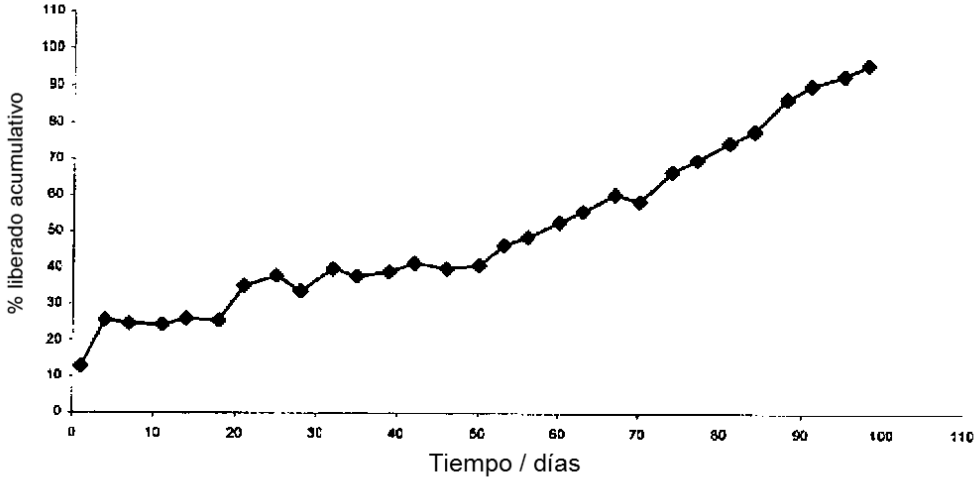


Figura 3

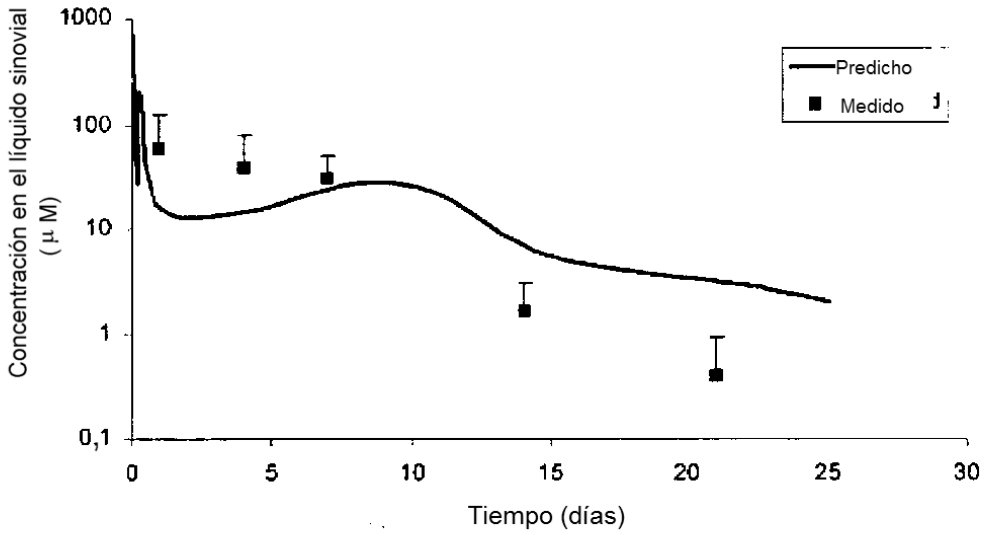


Figura 4

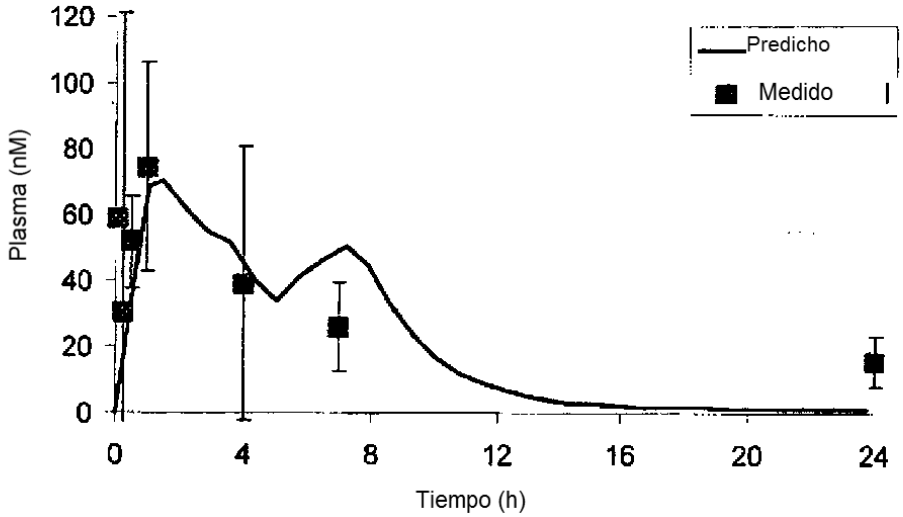


Figura 5

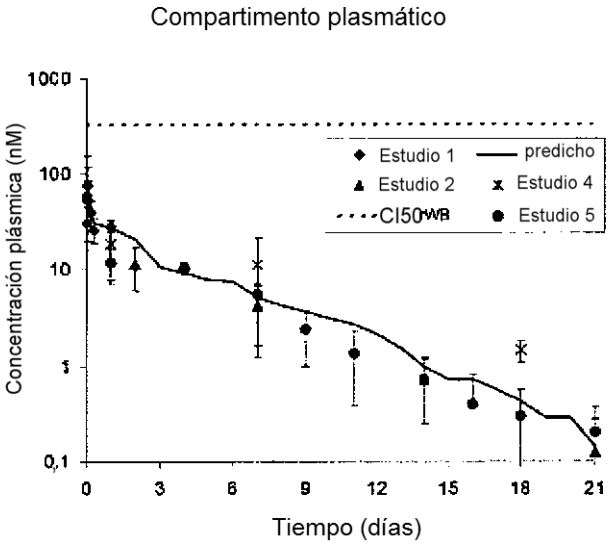


Figura 6

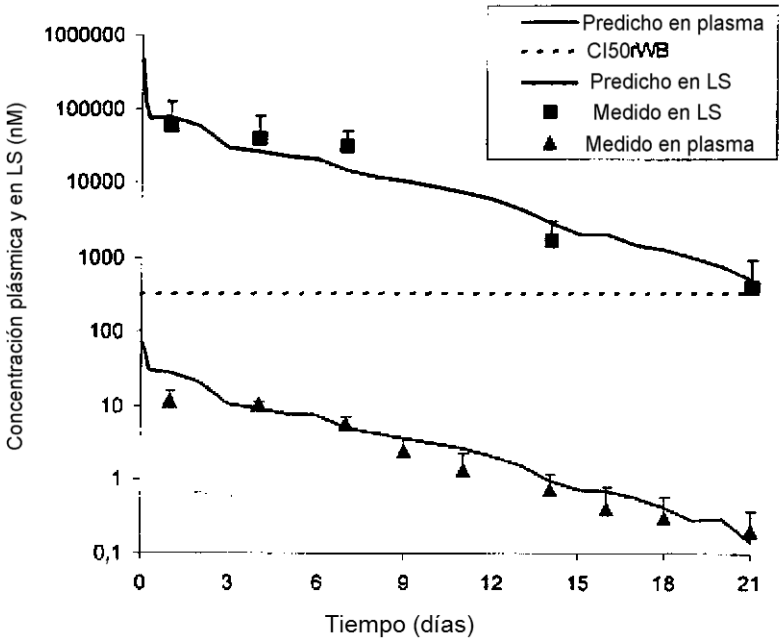


Figura 7

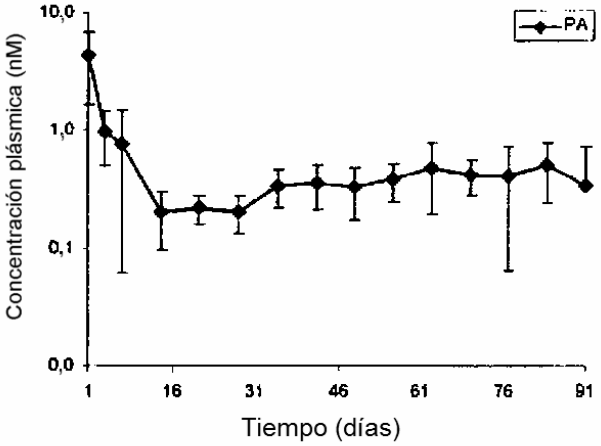


Figura 8

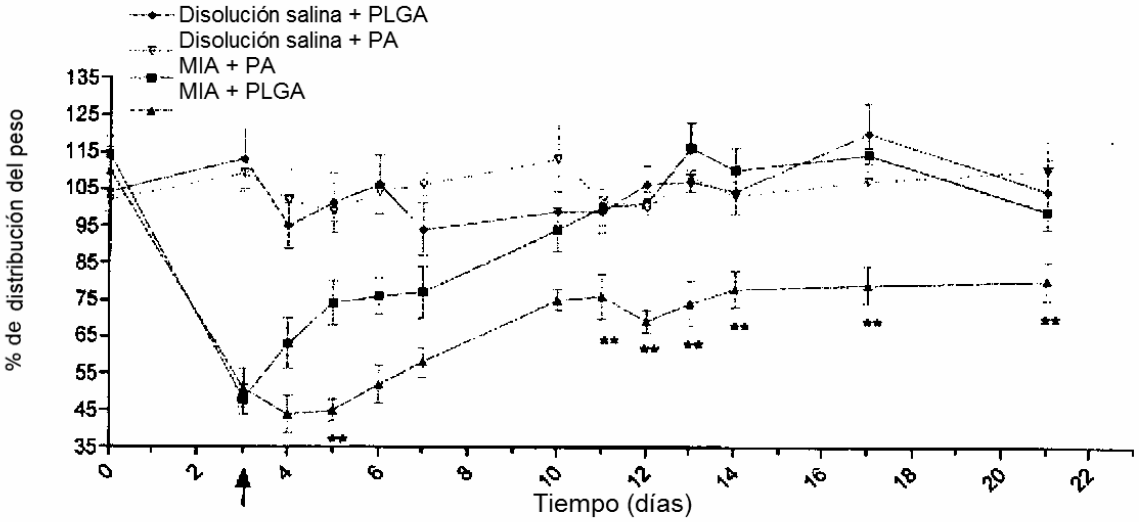
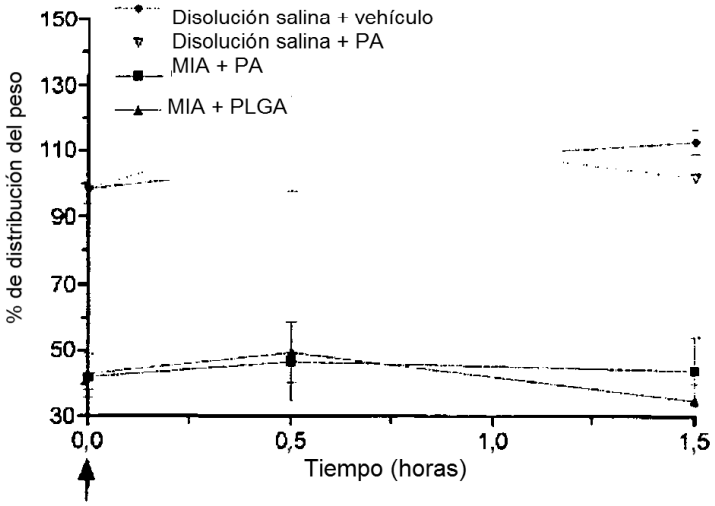


Figura 9


Disolución salina + vehículo
Disolución salina + PA
MIA + PA
MIA + PLGA
% de distribución del peso
150
130
110
90
70
50
30
0,0
0,5
1,0
1,5
Tiempo (horas)