

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 429**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2015 PCT/IB2015/055821**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16016861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2015 E 15754023 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3174535**

54 Título: **Formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1**

30 Prioridad:

01.08.2014 IN 2472MU2014

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

27.08.2019

73 Titular/es:

**GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)
Chemin de la Combeta, 5
2300 La Chaux-de-Fonds, CH**

72 Inventor/es:

**DHUPPAD, ULHAS;
CHAUDHARI, SUNIL;
RAJURKAR, SURESH;
JAIN, NILESH;
DHATRAK, CHANDRAKANT y
KASLIWAL, ALKESH**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 723 429 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

Formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de prostaglandina E sintasa microsomal-1 ("mPGES-1"). Particularmente, la presente invención se refiere a una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1 y uno o más estabilizadores de superficie; un proceso para preparar tal formulación; y su idoneidad para su uso en el tratamiento del dolor y la inflamación en un sujeto.

Antecedentes de la invención

15 La inflamación es una de las causas comunes de muchos trastornos como el asma, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, osteoartritis, rinitis, conjuntivitis y dermatitis. La inflamación también conduce al dolor. Uno de los principales problemas asociados con los tratamientos existentes de las afecciones inflamatorias es la eficacia inadecuada y/o la prevalencia de efectos secundarios.

20 La enzima ciclooxigenasa (COX) convierte el ácido araquidónico a un intermedio inestable, prostaglandina H₂ (PGH₂), que además se convierte a otras prostaglandinas, que incluyen PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, prostaciclina y tromboxano A₂. Entre todos los metabolitos de prostaglandinas, PGE₂ se conoce particularmente por ser un fuerte mediador proinflamatorio, y se conoce también por inducir fiebre y dolor. La conversión de PGH₂ a PGE₂ por las prostaglandina E sintasas (PGES) puede, por lo tanto, representar una etapa fundamental en la propagación del estímulo inflamatorio. Existen dos prostaglandina E sintasas microsomales (mPGES-1 y mPGES-2), y una prostaglandina E sintasa citosólica (cPGES). mPGES-1 es una PGES inducible después de la exposición al proestímulo inflamatorio. mPGES-1 se induce en la periferia y en el CNS por inflamación, y representa por lo tanto una diana para los trastornos inflamatorios agudos y crónicos. PGE₂ es un prostanoide principal, producido a partir del ácido araquidónico liberado por fosfolipasas (PLA), que dirigen los procesos inflamatorios. El ácido araquidónico se transforma por la acción de la prostaglandina H sintasa (PGH sintasa, ciclooxigenasa) a PGH₂ que es un sustrato para mPGES-1, la enzima terminal que transforma PGH₂ al PGE₂ proinflamatorio.

25 Los agentes que son capaces de inhibir la acción de mPGES-1, y por lo tanto reducir la formación del metabolito específico del ácido araquidónico PGE₂, son beneficiosos en el tratamiento de la inflamación. El bloqueo de la formación de PGE₂ en modelos animales de dolor inflamatorio resulta en inflamación, dolor y respuesta febril reducida (Kojima y otros, The Journal of Immunology 2008, 180, 8361-6; Xu y otros, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008, 326, 754-63).

30 Las Publicaciones Internacionales núms. WO 2006/063466, WO 2007/059610, WO 2010/034796, WO 2010/100249, WO 2012/055995, WO 2012/110860 y WO 2013/038308 describen numerosos compuestos heterocíclicos que se indican como inhibidores de la enzima prostaglandina E sintasa microsomal-1 (mPGES-1).

Las patentes de Estados Unidos núms. 5145684 y 7998507 y la Publicación de solicitud PCT núm. WO2003//049718 describe composiciones de nanopartículas.

45 Existe una necesidad de nuevas y mejoradas formulaciones de inhibidores de mPGES-1 y métodos de hacer y usar tales formulaciones.

Resumen de la invención

50 La presente invención se refiere a una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1, por ejemplo un inhibidor poco soluble de mPGES-1 tal como el compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida o su sal, solvatos, hidratos u otros derivados farmacéuticamente aceptables que incluyen ésteres y profármaco. La formulación de nanopartículas proporciona la disolución mejorada del inhibidor de mPGES-1. Además, las nanopartículas de la presente invención son estables (por ejemplo, con respecto a la distribución del tamaño de partícula, perfil de disolución, y contenido de fármaco a lo largo del tiempo) y proporcionan un perfil de disolución conveniente.

60 En una modalidad, la formulación de nanopartículas comprende el compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida (compuesto I) o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más estabilizadores de superficie.

Las nanopartículas preferentemente comprenden el inhibidor de mPGES-1 y uno o más estabilizadores de superficie.

65 En una de las modalidades, la formulación de nanopartículas comprende un compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida (compuesto I) o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más estabilizadores de superficie seleccionados del grupo que consiste en polímeros (también referido como un

estabilizador de polímero o estabilizador polimérico) y tensioactivos. El compuesto I actúa como un inhibidor de mPGES-1 en las formulaciones y composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción.

5 En otra modalidad, la formulación de nanopartículas comprende el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm. La formulación puede comprender una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una cantidad efectiva para inhibir la mPGES-1 en un sujeto. La formulación de nanopartículas puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una modalidad, las partículas de nanopartículas pueden existir en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semicristalina, una fase semiamorfa, o una mezcla de estas.

15 En una modalidad, la formulación de nanopartículas comprende de aproximadamente 2 % a aproximadamente 15 % en peso de un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso de un inhibidor de mPGES-1, basado en el 100 % del peso total de la formulación.

20 En otra modalidad, la formulación de nanopartículas comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 80% en peso de un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) basado en el 100 % del peso total de la formulación.

25 Una formulación de nanopartículas que comprende un compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida (compuesto I) o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más estabilizadores de superficie seleccionados de un grupo que consiste en un polímero y un tensioactivo.

30 En una modalidad, el estabilizador de superficie puede ser un polímero seleccionado de uno o más de polivinil pirrolidona, copovidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, gomas naturales, derivados de celulosa y combinaciones de los mismos.

En otra modalidad, la relación de peso del inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) al estabilizador de polímero varía de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:100, o más preferente de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:50.

35 En otra modalidad, la formulación de nanopartículas comprende un inhibidor de mPGES1 (tal como el compuesto 1 o su sal farmacéuticamente aceptable) y uno o más estabilizadores de superficie en donde el estabilizador de superficie es un tensioactivo seleccionado de poloxámero, ésteres de polioxietileno sorbitán, aceite de ricino polietoxilado, monoestearato de glicerol, fosfolípidos, cloruro de benzalconio, trietanolamina, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, vitamina E TPGS, lecitina de soja, o combinaciones de los mismos.

40 La formulación de nanopartículas puede tener una relación de peso del inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable) al tensioactivo que varía de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:100 o de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:50.

45 Otra modalidad se refiere a una formulación de nanopartículas que comprende un compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable, un polímero y un tensioactivo, en donde la formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm.

50 En otra modalidad, la formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 600 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 70 nm a 500 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 80 nm a 400 nm.

55 En una modalidad, las nanopartículas tienen un valor D_{10} en el intervalo de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 300 nm, o preferentemente de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 200 nm. En otra modalidad, las nanopartículas tienen un valor D_{80} en el intervalo de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 1000 nm, o preferentemente de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 800 nm.

60 En aún otra modalidad, el tamaño de partícula promedio efectivo está en el intervalo de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm o de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 400 nm. En un aspecto de esta modalidad, el valor D_{10} está en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 200 nm. En otro aspecto el valor D_{80} está en el intervalo de aproximadamente 300 nm a aproximadamente 800 nm.

65 En una modalidad, la formulación de nanopartículas comprende un inhibidor de mPGES1 (compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más estabilizadores de superficie en donde el estabilizador de superficie se selecciona de un polímero tal como polivinil pirrolidona, copovidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, gomas naturales, derivados de celulosa y combinaciones de los mismos. La

relación de peso del compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable al polímero puede variar de aproximadamente 1:0,01 a 1:100 o aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:50.

5 En otra modalidad, dicha formulación de nanopartículas comprende un inhibidor de mPGES1 (compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más estabilizadores de superficie en donde el estabilizador se selecciona de tensioactivos tales como poloxámero, ésteres de polioxietileno sorbitán, aceite de ricino polietoxilado, monoestearato de glicerol, fosfolípidos, cloruro de benzalconio, trietanolamina, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, vitamina E TPGS, lecitina de soja, y combinaciones de los mismos. La relación de peso del compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable al tensioactivo puede variar de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:100 o de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:50.

15 Aún otra modalidad es una formulación de nanopartículas que comprende i) un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), ii) manitol, iii) lauril sulfato de sodio, iv) hidroxipropilmetilcelulosa, v) poloxámero o vitamina E TPGS, en donde la formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm, con mayor preferencia de 80 nm a 400 nm.

20 Otra modalidad es una composición farmacéutica que comprende la formulación de nanopartículas descrita en la presente descripción. La formulación farmacéutica puede estar en la forma de varias formas de dosificación que incluyen, pero no se limitan a, una dispersión, gel, aerosol, pomada, crema, loción, pasta, pulverizado, película, parche, tableta, cápsulas, polvo, gránulos, jarabe seco, jarabe o preparación parenteral tal como la preparación para la inyección intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraarticular, o subcutánea.

25 En una modalidad preferida, la composición farmacéutica está presente en la forma de una dispersión, solución líquida, suspensión, preparación semisólida, gránulos, polvos, tableta o cápsulas.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una formulación de nanopartículas de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 En una modalidad, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una formulación de nanopartículas que comprende partículas de un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), uno o más estabilizadores de superficie y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm.

35 La formulación de nanopartículas puede administrarse mediante una ruta apropiada que incluye, pero no se limita a, la ruta oral, pulmonar, rectal, oftálmica, parenteral, intravaginal, local, bucal, nasal o tópica. Preferentemente, la formulación de nanopartículas es adecuada para la administración oral.

40 En una modalidad, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción es una composición de liberación inmediata adecuada para la administración oral.

En otra modalidad, la composición farmacéutica es una composición de liberación prolongada o una de liberación retardada adecuada para la administración oral.

45 Aún otra modalidad es un proceso para la preparación de una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más estabilizadores de superficie. El proceso puede incluir (a) reducir el tamaño de las partículas en una suspensión acuosa, donde las partículas comprenden un inhibidor de mPGES-1 y uno o más estabilizadores de superficie (por ejemplo, a un tamaño de partícula promedio por debajo de 1000 nm), y (b) opcionalmente secar por pulverización la suspensión. Las partículas en la etapa (a) pueden reducirse mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluye con un molino de bolas o molienda húmeda a alta presión. En una modalidad, el proceso comprende las etapas de:

- 50 a) mezclar un inhibidor de mPGES-1 con uno o más estabilizadores de superficie, agua y opcionalmente otros excipientes para formar una suspensión acuosa;
- 55 b) reducir el tamaño de partícula de la suspensión acuosa (por ejemplo con un molino de bolas o molienda húmeda a alta presión) y
- c) secar por pulverización la suspensión acuosa.

60 Aún otra modalidad es un proceso para la preparación de una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más estabilizadores de superficie. El proceso comprende las etapas de:

- 65 a) reducir el tamaño de partícula del compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo con un molino de bolas o molienda húmeda a alta presión;
- b) mezclar el compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable con el estabilizador de superficie, agua y opcionalmente otros excipientes para formar una suspensión acuosa y

c) secar por pulverización una suspensión acuosa.

Aún otra modalidad es un proceso para la preparación de una formulación de nanopartículas que comprende el inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más estabilizadores de superficie que es una mezcla de un polímero (es decir, un estabilizador polimérico) y un tensioactivo. El proceso comprende las etapas de:

1. disolver el estabilizador polimérico (tal como copovidona y lauril sulfato de sodio) en agua (por ejemplo, agua purificada),
2. disolver el tensioactivo (tal como poloxámero) en agua (por ejemplo, agua purificada) y añadir el mismo a la solución de la etapa 1,
3. añadir el inhibidor de mPGES-1 a la solución de la etapa 2 para formar una suspensión (suspensión uniforme),
4. moler la suspensión de la etapa 3 para obtener el tamaño de partícula deseado,
5. tamizar la suspensión molida de la etapa 4,
6. secar por pulverización la suspensión molida de la etapa 5 para obtener gránulos, y
7. rellenar con los gránulos de la etapa 6 una bolsa (por ejemplo, una bolsa trilaminada de aluminio) u opcionalmente rellenar cápsulas u opcionalmente comprimir en tabletas.

La presente invención también se refiere a una formulación de nanopartículas para el tratamiento de una inflamación y/o dolor en un sujeto, que comprende compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más estabilizadores de superficie, en donde la formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una formulación de nanopartículas para el tratamiento de una inflamación y/o dolor o una enfermedad o afección asociada con dolor y/o inflamación en un sujeto, que comprende el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un estabilizador de superficie; en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a 1000 nm, preferentemente de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 800 nm, preferentemente de aproximadamente 50nm a aproximadamente 600nm, con mayor preferencia de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 400 nm.

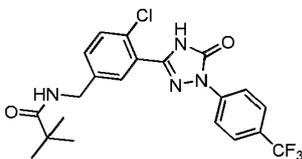
En una modalidad adicional, la formulación de nanopartículas puede administrarse al sujeto que lo necesite una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

En aún otra modalidad, la formulación de nanopartículas puede administrarse a un sujeto que lo necesita en un intervalo de dosis de aproximadamente 10mg a aproximadamente 500mg del compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "ingrediente activo" (usado indistintamente con "activo" o "sustancia activa" o "fármaco") como se usa en la presente descripción se refiere a un inhibidor de mPGES -1. Preferentemente, el inhibidor de mPGES -1 es *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida (en adelante, "compuesto I") que tiene la fórmula estructural:



o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato u otros derivados que incluye ésteres y profármaco.

Por "sal" o "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación y respuesta alérgica, acorde con la relación beneficio a riesgo razonable, y efectiva para su uso pretendido. Las sales de adición ácidas representativas incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, mesilato, citrato, maleato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, mesilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, ascorbato, glucoheptonato, lactobionato y lauril sulfato. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, calcio, potasio, y magnesio.

El término "estabilizador de superficie" como se usa en la presente descripción incluye agentes que se asocian con la superficie de las partículas del inhibidor de mPGES -1, pero no se unen químicamente a o interactúan con él. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que el estabilizador de superficie proporciona barreras estéricas y/o iónicas para evitar la aglomeración de las partículas.

El término "formulación de nanopartículas" como se usa en la presente descripción se refiere a una dispersión farmacéutica en donde las partículas de fármaco se dispersan en un solvente y tiene un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 1000 nm.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "tamaño de partícula promedio" (o de manera sinónima, "tamaño de partícula medio") se refiere a la distribución de partículas, en donde aproximadamente 50 por ciento en volumen de todas las partículas medidas tienen un tamaño menor que el valor de tamaño de partícula promedio definido. Esto puede identificarse por el término "D₅₀" o "d (0,5)".

10 Como se usa en la presente descripción, el término "D₁₀" se refiere a la distribución de partículas en donde aproximadamente 10 por ciento en volumen de todas las partículas medidas tienen un tamaño menor que el valor de tamaño de partícula promedio definido. Esto puede identificarse por el término "d (0,1)" también. Similarmente, como se usa en la presente descripción, el término "D₈₀" se refiere a la distribución de partículas en donde aproximadamente 80 por ciento en volumen de todas las partículas medidas tienen un tamaño menor que el valor de tamaño de partícula promedio definido. Esto puede identificarse por el término "d (0,8)" también. De manera similar, como se usa en la presente descripción, el término "D₉₀" se refiere a la distribución de partículas en donde aproximadamente 90 por ciento en volumen de todas las partículas medidas tienen un tamaño menor que el valor de tamaño de partícula promedio definido. Esto puede identificarse por el término "d (0,9)" también.

20 El tamaño de partícula puede medirse mediante el uso de varias técnicas tales como la difracción láser, la espectroscopía de correlación de fotones (PCS) y el principio de Coulter. Cuando se usa la PCS como el método de determinar el tamaño de partícula, el tamaño de partícula promedio es el diámetro de partícula promedio Z conocido por los expertos en la técnica. Típicamente, los instrumentos tales como un ZETASIZER® 3000 HS (Malvern® Instruments Ltd., Malvern, Reino Unido), el sistema NICOMP 388™ ZLS (PSS-Nicom Particle Sizing Systems, Santa Barbara, CA, EE.UU), o el contador
25 Coulter se usan para determinar el tamaño de partícula promedio. Preferentemente, un Mastersizer 2000 (Malvern® Instruments Ltd., Malvern, Reino Unido) se usa para determinar el tamaño de partícula de las partículas.

Por "un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm" se entiende que al menos 50 % del total de partículas de compuesto I o su sal tienen un tamaño de partícula en el intervalo
30 de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm cuando se mide por las técnicas mencionadas en la presente descripción. Se prefiere que al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 90 % de las partículas tengan un tamaño de partícula menor que el tamaño de partícula promedio efectivo, por ejemplo, 1000 nm.

Por "un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 800 nm" se entiende que al menos 50 % del total de partículas de compuesto I o su sal tienen un tamaño de partícula en el intervalo
35 de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 800 nm cuando se mide por las técnicas mencionadas en la presente descripción.

Por "un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 600 nm" se entiende que al menos 50 % del total de partículas de compuesto I o su sal tienen un tamaño de partícula en el intervalo
40 de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 600 nm cuando se mide por las técnicas mencionadas en la presente descripción.

Por "un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm" se entiende que al menos 50 % del total de partículas de compuesto I o su sal tienen un tamaño de partícula en el intervalo
45 de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm cuando se mide por las técnicas mencionadas en la presente descripción.

Por "un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 400 nm" se entiende que al menos 50 % del total de partículas de compuesto I o su sal tienen un tamaño de partícula en el intervalo
50 de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 400 nm cuando se mide por las técnicas mencionadas en la presente descripción.

Por "excipiente aceptable farmacéuticamente" se entiende cualquiera de los componentes de una formulación o composición farmacéutica diferentes al ingrediente activo, y que están aprobados por las autoridades reguladoras o que generalmente se consideren seguros para el uso humano o animal.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en la presente descripción incluye la profilaxis, mitigación, prevención, mejora, o supresión de un trastorno modulado por el inhibidor de mPGES -1 en un sujeto.

60 El término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" cuando se usa junto con un inhibidor de mPGES-1 indica una cantidad de un ingrediente activo que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, trastorno o afección, produce un beneficio terapéutico pretendido en un sujeto.

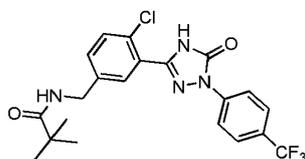
El término "sujeto" incluye los mamíferos tales como humanos y otros animales, tales como los animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas incluyendo gatos y perros) y animales no domésticos (tal como fauna silvestre). Preferentemente, el sujeto es un humano.

5 El "dolor" es una constelación compleja de experiencias sensoriales, emocionales y cognitivas desagradables provocadas por daño tisular real o percibido y se manifiesta por ciertas reacciones autonómicas, psicológicas y conductuales, y es una enfermedad de proporciones epidémicas. Desde una perspectiva neurobiológica, el dolor se cree ser de tres diferentes aspectos: primero, el dolor que es un sistema de protección fisiológica de alerta temprana, esencial para detectar y minimizar el contacto con estímulos dañinos o nocivos y se denomina 'dolor nociceptivo'; segundo, el dolor es adaptativo y protector, al aumentar la sensibilidad sensorial después de daño al tejido inevitable, que es causado principalmente por la activación del sistema inmune por una lesión o infección tisular y se denomina normalmente 'dolor inflamatorio'; y el tercer tipo de dolor que no es protector, pero no adaptativo que resulta del funcionamiento anormal del sistema nervioso y generalmente se denomina como 'dolor patológico'. Este dolor patológico no es un síntoma de algún trastorno si no un estado de la enfermedad del sistema nervioso y puede ocurrir después del daño al sistema nervioso (dolor neuropático) o una situación donde no hay tal daño o inflamación (dolor disfuncional - como la fibromialgia, síndrome del intestino irritable, enfermedad de la articulación temporomandibular, cistitis intersticial y otros síndromes donde hay dolor sustancial pero sin estímulos nocivos y patología inflamatoria mínima/no periférica).

20 El dolor puede tener también diferentes cualidades y características temporales en dependencia de la modalidad y la ubicación del estímulo, respectivamente - en primer lugar el dolor puede describirse como agudo, punzante o intermitente; y en segundo lugar más generalizado que incluye ardor, palpitaciones, calambres, adolorido y náuseas. Se cree que es una de las principales causas de las limitaciones del movimiento de articulaciones y la discapacidad.

Inhibidor de mPGES-1

25 Los inhibidores adecuados de mPGES-1 incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la Publicación Internacional coasignada núm. WO 2013/186692 ("la solicitud '692"). Estos inhibidores de mPGES-1 son útiles para el tratamiento del dolor y la inflamación en una variedad de enfermedades y afecciones. Un inhibidor de mPGES-1 preferido descrito en la solicitud '692 es *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil) pivalamida (en adelante, "compuesto I") que tiene la fórmula estructural:



o su sal farmacéuticamente aceptable, solvatos e hidratos y otros derivados que incluye ésteres y profármacos.

40 Estabilizador de superficie

45 El estabilizador de superficie puede ser uno o más polímeros, uno o más tensioactivos, o una combinación de los mismos. Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, tales como hidroxipropil metil celulosa (hipromelosa), hidroxipropil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica o sal de calcio, hidroxil etil celulosa, polivinil pirrolidona, copovidona, carbopoles, copolímeros de polivinil pirrolidona, polioxietileno alquil éter, polietilenglicol, polímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (poloxámero®, Pluronic®), derivados de poli metacrilato, polivinil alcohol, derivados de polivinil alcohol y derivados de polietilenglicol, tal como estearato de macrogol glicerol, gomas naturales tal como goma de xantano, goma de algarroba, ácido alginico, carragenina, y alginato de sodio. Los polímeros preferidos incluyen, pero no se limitan a, polivinil pirrolidona, copovidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, silicato de magnesio y aluminio, derivados de celulosa y gomas naturales.

55 Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, poloxámero, ésteres de polioxietileno sorbitán (tal como polisorbato o Tween® disponible de Sigma-Aldrich de St. Louis, MO), aceite de ricino polietoxilado (tal como Cremophor® disponible de BASF de Florham Park, N.J.), sesquiestearato de metil glucosa, sesquiestearato de metil glucósido PEG-20, caprilcaproil macrogol-8 glicéridos, lauroil macrogol-32- glicéridos, esteareth-21, soluplus, polietilenglicol 20 sorbitán monoestearato, polietilenglicol 60 sorbitán monoestearato, polietilenglicol 80 sorbitán monoestearato, esteareth-20, Ceteth-20, PEG-100 estearato, estearoil sarcosinato de sodio, lecitina hidrogenada, sulfato de sodio cocoilglicerilo, estaeril sulfato de sodio, estearoil lactilato de sodio, monoestearato de glicerilo PEG-20, monoestearato de sacarosa, poliestearatos de sacarosa, poligliceril 10 estearato, poligliceril 10 miristato, esteareth 10, DEA oleth 3 fosfato, DEA oleth 10 fosfato, PPG-5 Ceteth 10 fosfato sal sódica, PPG-5 Ceteth 10 fosfato sal de potasio, esteareth-2, PEG-5 aceite de esteroles de soja, PEG-10 aceite de esteroles de soja, dietanolamina cetil fosfato, sorbitán monoestearato, dietilenglicol monoestearato, gliceril monoestearato, estaeril sulfato de sodio, cloruro de benzalconio, docusato sódico, trietanolamina, y fosfolípidos. Los tensioactivos preferidos incluyen, pero no se limitan a, ésteres de polioxietileno sorbitán (tal como polisorbato o Tween®), aceite de ricino polietoxilado (tal como cremophor®), monoestearato de glicerol, fosfolípidos, cloruro de benzalconio, trietanolamina, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, Vitamina E TPGS, y lecitina de soja. En una modalidad, el

tensioactivo se selecciona de poloxámero, ésteres de polioxietileno sorbitán (tal como polisorbato o Tween®), aceite de ricino polietoxilado (tal como Cremophor®), monoestearato de glicerol, fosfolípidos, cloruro de benzalconio, trietanolamina, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, vitamina E TPGS, y lecitina de soja.

5 Formulaciones de Nanopartículas

Una modalidad es una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1, tal como el compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida (compuesto I) o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más estabilizadores de superficie.

10

En una modalidad, dicha formulación de nanopartículas puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

La presente invención se refiere a una formulación de nanopartículas que comprende un compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida (compuesto I) o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más estabilizadores de superficie seleccionados del grupo que consiste en polímeros o tensioactivos.

20

En otra modalidad, la formulación de nanopartículas que comprende el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el compuesto I que tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm. La formulación de nanopartículas puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

En una modalidad, la formulación de nanopartículas tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 800 nm, preferentemente de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 600 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 400 nm.

30

En una modalidad, la formulación de nanopartículas comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso de un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso de un inhibidor de mPGES-1, basado en el 100 % del peso total de la formulación.

35

En otra modalidad, dicha formulación de nanopartículas comprende de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 % en peso de un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) basado en el 100 % del peso total de la formulación.

40

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una formulación de nanopartículas que comprende compuesto I o una sal farmacéutica del mismo y un estabilizador de superficie seleccionado de un polímero, un tensioactivo, y/o una combinación de estos.

45

La formulación puede tener un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 800 nm, o preferentemente de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 600 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 400 nm.

50

Otra modalidad es una formulación de nanopartículas que comprende partículas de compuesto I o una sal farmacéutica del mismo y un estabilizador de superficie seleccionado de polivinil pirrolidona, copovidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, gomas naturales, derivados de celulosa y combinaciones de los mismos, donde las partículas tienen un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm, de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 800 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 600 nm.

55

En una modalidad, el estabilizador de superficie comprende copovidona, poloxámero, lauril sulfato de sodio, y polietilenglicol, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Las partículas pueden incluir también un diluyente, tal como manitol. En una modalidad preferida, las partículas tienen un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm o de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 400 nm.

60

En una modalidad, el estabilizador de superficie se selecciona de uno o más polímeros seleccionados de polivinil pirrolidona, copovidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, gomas naturales, derivados de celulosa y combinaciones de los mismos.

65

En otra modalidad, la relación de peso del inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) al estabilizador de polímero varía de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:100, o más preferente de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:50.

En otra modalidad, la formulación de nanopartículas comprende un inhibidor de mPGES1 (tal como el compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable) y un estabilizador de superficie que es un tensioactivo seleccionado de poloxámero, ésteres de polioxietileno sorbitán, aceite de ricino polietoxilado, monoestearato de glicerol, fosfolípidos, cloruro de

benzalconio, trietanolamina, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, vitamina E TPGS, lecitina de soja, o combinaciones de los mismos.

5 En la modalidad adicional, la formulación de nanopartículas puede tener una relación de peso del inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable) al tensioactivo que varía de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:100 o de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:50.

10 En otra modalidad, las nanopartículas tienen un valor de D_{10} en el intervalo de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 500 nm, o preferentemente de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 200 nm. En otro aspecto de esta modalidad, las nanopartículas tienen un valor de D_{80} en el intervalo de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 1000 nm, o preferentemente de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 800 nm.

15 En aún otra modalidad, el tamaño de partícula promedio efectivo de las nanopartículas está en el intervalo de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm o de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 400 nm. En un aspecto de esta modalidad, el valor D_{10} está en el intervalo de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 200 nm. En otro aspecto el valor de D_{80} está en el intervalo de aproximadamente 300 nm a aproximadamente 800 nm.

20 Todas las combinaciones de los intervalos de tamaño de partícula se contemplan dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, las nanopartículas pueden tener un valor de D_{10} de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 500 nm así como también un valor de D_{80} de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 nm.

25 En otra modalidad, el tensioactivo se selecciona de poloxámero, ésteres de polioxietileno sorbitán, aceite de ricino polietoxilado, monoestearato de glicerol, fosfolípidos, cloruro de benzalconio, trietanolamina, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, Vitamina E TPGS, lecitina de soja, y cualquier combinación de estos.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1 (tal como el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), manitol, lauril sulfato de sodio, Hidroxi propil metil celulosa, poloxámero o vitamina E TPGS.

30 Aún otra modalidad es una formulación de nanopartículas que comprende i) un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), ii) manitol, iii) lauril sulfato de sodio, iv) hidroxi propil metil celulosa, y poloxámero o vitamina E TPGS, en donde la formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm, con mayor preferencia de 80 nm a 400nm.

35 Las nanopartículas pueden incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tal como un diluyente. Los ejemplos no limitantes de diluyentes incluyen uno o más de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, Prosolv®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, manitol, sorbitol, dextratos, dextrina, maltodextrina, dextrosa, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfato de calcio dibásico dihidrato, fosfato de calcio tribásico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de diluyentes incluyen (1) núcleos o perlas que comprende materiales inertes insolubles tal como partículas/perlas de vidrio o dióxido de silicio, fosfato dihidrato de calcio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio dihidrato, o derivados de celulosa; (2) núcleos solubles tal como esferas de azúcar de azúcares tales como dextrosa, manitol, sorbitol, o sacarosa; (3) materiales plásticos inertes insolubles tales como perlas de núcleo esférico o casi esférico de cloruro de polivinilo, poliestireno o cualquier otro material polimérico sintético insoluble aceptable farmacéuticamente, 4) acacia, goma guar, ácido algínico, dextrina, maltodextrina, metilcelulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa (por ejemplo, Klucel®), hidroxipropil celulosa poco sustituida, hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), carboximetil celulosa sódica, povidona (varios grados de Kollidon®, Plasdone®), carboximetil celulosa de calcio, croscarmelosa sódica, (por ejemplo, Ac-Di-Sol®, Primelosa®), crospovidona (por ejemplo, Kollidon®, Polyplasdone®), povidona K-30, poliacrilina potasio, glicolato de almidón de sodio (por ejemplo, Primogel, Explotab®), y combinaciones de los mismos.

50 Composiciones Farmacéuticas

La presente invención se refiere a la formulación de nanopartículas que puede administrarse mediante una ruta apropiada que incluye, pero no se limita a, la ruta oral, pulmonaria, rectal, oftálmica, parenteral, intravaginal, local, bucal, nasal o tópica. Preferentemente, la formulación de nanopartículas es adecuada para la administración oral.

60 La formulación de nanopartículas puede convertirse o incorporarse a una composición farmacéutica adecuada que incluye, pero no se limita a, dispersión, gel, aerosol, pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, película, parche, tabletas, cápsulas, polvo, gránulos, jarabe seco, jarabe y preparaciones parenterales tal como inyecciones intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraarticular, y subcutánea.

En una modalidad preferida, la formulación de nanopartículas está en la forma de una dispersión, suspensión líquida, suspensión semisólida, polvo, gránulos, tabletas o cápsulas.

65 En una modalidad, la composición farmacéutica es una composición de liberación inmediata adecuada para la administración por oral.

- 5 En otra modalidad, la composición farmacéutica es una composición de liberación prolongada o una de liberación retardada adecuada para la administración oral. La formulación de nanopartículas de la presente invención puede administrarse como tal, o alternativamente, puede convertirse adicionalmente a una composición farmacéutica adecuada tal como una preparación sólida, líquida o semisólida para facilitar la administración. La composición farmacéutica puede prepararse por métodos convencionales conocidos en la técnica.
- 10 En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la formulación de nanopartículas de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a uno o más de diluyentes, deslizantes y lubricantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, polímeros, opacificantes, colorantes, agentes gelificantes y agentes viscosificantes, antioxidantes, desintegrantes, solventes, cosolventes, y combinaciones de los mismos.
- 20 Los ejemplos no limitantes de deslizantes y lubricantes incluyen uno o más de ácido esteárico, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, y estearil fumarato de sodio.
- Los ejemplos no limitantes de conservantes incluyen uno o más de fenoxietanol, parabenos tal como metil parabeno y propil parabeno y sus sales de sodio, propilenglicoles, sorbatos, derivados de urea tal como diazolidinil urea, y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de agentes tamponantes incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), y edetato disódico y derivados de EDTA.
- 25 Los ejemplos no limitantes de polímeros incluyen uno o más de goma arábiga, lignosulfonato basado en sodio, metil metacrilato, copolímeros de metacrilato, isobutil metacrilato, y etilenglicol dimetacrilato.
- Los ejemplos no limitantes de agentes gelificantes y agentes viscosificantes incluyen uno o más de carbómeros (carbopol), derivados de celulosa modificada, gomas naturales, sintéticas o semisintéticas tal como goma de xantano, acacia y tragacanto, alginato de sodio, gelatina, almidones modificados, polímeros de celulosa tal como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, y metil celulosa, copolímeros tal como aquellos formados entre maleico anhídrido y metil vinil éter, silicio coloidal, derivados de metacrilato, óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y polivinil alcohol.
- 30 Los ejemplos no limitantes de cosolventes incluyen uno o más de propilenglicol, poliol ésteres de ácidos grasos, ésteres de trialquil citrato, carbonato de propileno, dimetilisorbida, etil lactato, N-metilpirrolidonas, transcitol, glicofurol, decaglicerol mono-, dioleato (Caprol PGE-860), triglicerol monooleato (Caprol 3GO), poliglicerol oleato (Caprol MPGO), diésteres mezclados de ácido Caprílico/Cáprico y propilenglicol (Captex 200), gliceril mono- y dicaprato (Capmul MCM), isoestearil isoestearato, ácido oleico, aceite de menta, ácido oleico, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de arachis, aceite de semilla de girasol, aceite de palma, aceite de colza, oleato de etilo, monooleato de glicerilo y vitamina E TPGS.
- 35 Los ejemplos no limitantes de solventes incluyen uno o más de agua; tetrahidrofurano; propilenglicol; petrolato líquido; éter; éter de petróleo; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, isopropil alcohol y alcoholes superiores; alcanos, por ejemplo, pentano, hexano y heptano; cetonas, por ejemplo, acetona y metil etil cetona; hidrocarburos clorados, por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno y dicloruro de etileno; acetatos, por ejemplo, etil acetato; lípidos, por ejemplo, isopropil miristato, diisopropil adipato y aceite mineral.
- 40 La formulación de nanopartículas y composiciones farmacéuticas son estables (por ejemplo, con respecto a la distribución del tamaño de partícula, perfil de disolución, y contenido de fármaco a lo largo del tiempo) y proporciona un perfil de disolución conveniente. Por ejemplo, en una modalidad, la formulación de nanopartículas o composición farmacéutica muestra menos de un 4, 5, o 10 % de variación en la cantidad de fármaco disuelto en 60 minutos cuando se prueba inicialmente y después de 3 o 6 meses de almacenamiento bajo condiciones estándar (25 °C y 60 % de humedad relativa) o condiciones aceleradas (40 °C y 75 % de humedad relativa).
- 45 En otra modalidad, la formulación de nanopartículas o composición farmacéutica muestra menos de un 0,5, 1, o 2 % de impurezas totales cuando se prueba inicialmente y después de 3 o 6 meses de almacenamiento bajo condiciones estándar (25 °C y 60 % de humedad relativa) o condiciones aceleradas (40 °C y 75 % de humedad relativa). En aún otra modalidad, la formulación de nanopartículas o composición farmacéutica muestra menos de un 3, 5, o 7 % de variación en el contenido de fármaco cuando se prueba inicialmente y después de 3 o 6 meses de almacenamiento bajo condiciones estándar (25 °C y 60 % de humedad relativa) o condiciones aceleradas (40 °C y 75 % de humedad relativa).
- 50 En una modalidad, la formulación de nanopartículas está en la forma de gránulos que se disuelven rápidamente, por ejemplo, disolviendo al menos 80 % del contenido de fármaco dentro de 60 minutos, cuando se mide mediante el uso de un aparato USP tipo II (agitador de paletas) en 900 mL de 0,1 N de HCl y 3 % a 5 % de cetil trimetil bromuro de amonio (CTAB) a 37 ± 0,5 °C y una velocidad de 100 rpm.
- 55
- 60

En otra modalidad, la formulación de nanopartículas se disuelve rápidamente, por ejemplo, disolviendo al menos 80 % del contenido de fármaco dentro de 60 minutos que puede también probarse mediante el uso de un aparato USP tipo II (agitador de paletas) en 900 mL de 0,1 N de HCl a $37 \pm 0,5$ °C y una velocidad de 50 rpm.

5 Proceso de Preparación

10 La preparación de la formulación de nanopartículas (o composición farmacéutica que contiene la formulación de nanopartículas) puede incluir varias operaciones unitarias tal como moler, micronización, mezclar, homogenizar, tamizar, pulverizar, solubilizar, dispersar, granular, lubricar, comprimir, recubrir, y/o rellenar. Estos procesos pueden usarse para la preparación de la formulación de nanopartículas y composición farmacéutica de la presente invención. La reducción del tamaño de partícula puede lograrse mediante el uso de varias técnicas tal como moler en seco o húmedo, micronización, homogenización a alta presión, precipitación controlada mediante el uso de un antisolvente, microfluidización y/o tecnología de fluido supercrítico.

15 Una modalidad se refiere a un proceso para la preparación de una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable) y un estabilizador de superficie. El proceso comprende las etapas de:
 a) mezclar el inhibidor de mPGES-1 o sus sales farmacéuticamente aceptables con uno o más estabilizadores de superficie, agua y opcionalmente otros excipientes para formar una suspensión acuosa;
 20 b) reducir el tamaño de partícula de la suspensión acuosa con un molino de bolas o molienda húmeda a alta presión y
 c) secar por pulverización la suspensión acuosa.

Aún otra modalidad es un proceso para la preparación de una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable) y uno o más estabilizadores de superficie. El proceso comprende las etapas de:

25 a) reducir el tamaño de partícula del inhibidor de mPGES-1 mediante molino de bolas o molienda húmeda a alta presión y;
 b) mezclar el inhibidor de mPGES-1 con el estabilizador de superficie y otros excipientes
 30 c) secar por pulverización la nanosuspensión.

Aún otra modalidad es un proceso para la preparación de una formulación de nanopartículas que comprende un inhibidor de mPGES-1 (tal como Compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable) y uno o más estabilizadores de superficie. El proceso comprende las etapas de:

35 1. disolver el estabilizador polimérico (tal como copovidona y lauril sulfato de sodio) en agua (por ejemplo, agua purificada);
 2. disolver el tensioactivo (tal como poloxámero) en agua purificada y añadir el mismo a la solución de la etapa 1;
 3. añadir el inhibidor de mPGES-1 a la solución de la etapa 2 para formar la suspensión preferentemente una suspensión uniforme;
 40 4. moler la suspensión de la etapa 3 para obtener el tamaño de partícula deseado;
 5. tamizar la suspensión molida de la etapa 4;
 6. secar por pulverización la suspensión molida de la etapa 5 para obtener gránulos; y
 7. rellenar los gránulos de la etapa 6 en, por ejemplo, una bolsa trilaminada de aluminio u opcionalmente rellenar en cápsulas u opcionalmente comprimir a tabletas.

45 Métodos de tratamiento

La presente descripción también se refiere a un método de tratar el dolor y/o inflamación o una enfermedad o afección asociada con dolor y/o inflamación (por ejemplo, una enfermedad o afección que es mediada por mPGES-1) mediante la administración a un sujeto de la formulación de nanopartículas (o composición farmacéutica que contiene la formulación de nanopartículas) como se describe en la presente descripción.

La presente invención también se refiere a una formulación de nanopartículas para el tratamiento de una inflamación y/o dolor en un sujeto, que comprende el compuesto N-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil))fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il) bencil) pivalamida ("compuesto I") o su sal farmacéuticamente aceptable y un estabilizador de superficie, en donde la formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una formulación de nanopartículas para tratar el dolor y/o inflamación o una enfermedad o afección asociada con dolor y/o inflamación, que comprende un inhibidor de mPGES-1 (tal como el compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable) y un estabilizador de superficie; donde la formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm. En una modalidad, el tamaño de partícula promedio efectivo está en el intervalo de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 900 nm, de aproximadamente 50 nm a 600 nm, de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 80 nm a 400 nm.

En la modalidad adicional, dicha formulación de nanopartículas puede administrarse al sujeto que lo necesita una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

5 En aún otra modalidad, la formulación de nanopartículas que comprende el compuesto-1 como el inhibidor de mPGES-1 puede administrarse al sujeto que lo necesita a una dosis del inhibidor de mPGES-1 de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1: Formulación de nanopartículas que comprende el Compuesto I y un estabilizador de superficie.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Compuesto I	10
Copovidona (Kollidon VA 64)	40
Laurilsulfato de sodio	5
Poloxámero 407	20
Lauroil macrogol-32 glicéridos (Gelucire 44/14)	5
Manitol	50
Agua purificada	csp
Peso total	130

Proceso de fabricación:

1. Kollidon, manitol, y lauril sulfato de sodio se disolvieron en el agua durante mientras que se agitaba para obtener una solución clara.
2. Poloxámero 407 y Gelucire se disolvieron en agua tibia (50 ± 10 °C) y esta solución se añadió a la solución de la etapa 1 mientras que se agitaba para obtener una solución clara.
3. El compuesto I se añadió a la solución de la etapa 2 mientras que se agitaba para formar una suspensión uniforme.
4. La suspensión de la etapa 3 se molió mediante el uso de un molino de bolas para obtener la distribución del tamaño de partícula deseada (PSD).
5. La suspensión molida de la etapa 4 se tamizó a través de 150# (Tamiz de Olla).
6. La suspensión molida de la etapa 5 se secó por pulverización con la ayuda de un secador por pulverización para obtener gránulos.
7. Los gránulos de la etapa 6 se rellenaron en una bolsa de aluminio trilaminada y la bolsa se selló
8. Las bolsas de la etapa 7 se empacaron en un contenedor HDPE junto con un frasco.
9. Los gránulos pueden rellenarse en cápsulas o pueden comprimirse a tabletas.

Los datos del tamaño de partícula para los gránulos del Ejemplo 1 inicialmente y después de 24 horas de almacenamiento se proporciona a continuación.

Tiempo	Tamaño de partícula (nm)		
	D ₁₀	D ₅₀	D ₈₀
0 (Inicial)	128	215	356
24 horas	135	225	356

El tamaño de partícula del compuesto I se determinó en agua mediante el uso de un Mastersizer 2000 (Malvern® Instruments Ltd., Malvern, Reino Unido). Se tomaron tres lecturas para cada medición, y se reportó el tamaño promedio.

Ejemplo 2: Composición farmacéutica que comprende la formulación de nanopartículas del Ejemplo 1.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Gránulos del Ejemplo 1 (eq. a 30 mg de compuesto I)	390
Cápsulas de Gelatina Dura núm. 1	-
Peso total	390
*sobre la base de los contenidos sólidos	

ES 2 723 429 T3

Proceso de fabricación:

1. El peso de relleno neto objetivo (390 mg) de los gránulos del Ejemplo 1 se rellenó en cápsulas de gelatina dura núm. 1.
2. Las cápsulas se empaquetaron en el contenedor HDPE o empaque tipo burbuja.

La composición farmacéutica se sometió a estudios de estabilidad acelerada a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $75\% \pm 5\%$ durante un período de 3 meses. El ensayo del fármaco se realizó y los contenidos activos se analizaron mediante el uso de HPLC. *Los estudios de disolución in vitro* se realizaron mediante el uso del aparato USP tipo II (agitador de paletas) en 900 ml 0,1N de HCl y 3 % de cetil trimetil bromuro de amonio (CTAB) como el medio de disolución a una temperatura de $37 \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una velocidad de 100 revoluciones por minuto (RPM) durante un período de 60 minutos. Las alícuotas tomadas a los 60 minutos se analizaron para determinar el contenido activo por la técnica de HPLC. Los parámetros del HPLC incluyen columna Inertsil ODS 3V, 150 x 4,6 mm, 5 μm a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, longitud de onda de detección de 270 nm, temperatura de la columna de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, volumen de inyección de 20 μl y tiempo de corrida de 14 minutos. Tampón de ácido ortofosfórico acuoso (pH 2,5): Acetonitrilo en la relación de 35:65 v/v se usó como una fase móvil.

Datos de estabilidad y disolución para el Ejemplo 2:

Tiempo	% de fármaco disuelto después de 60 minutos	% de impurezas totales (NMT 2 %)	Contenido de fármaco (%)
Inicial	98,4	0,25	95,6
Estudios de estabilidad en tiempo real en almacenamiento a temperatura de $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $60\% \pm 5\%$			
3 meses	97,8	0,25	95,8
Estudios de estabilidad acelerada en almacenamiento a temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $75\% \pm 5\%$			
3 meses	99,4	0,3	95,7

Ejemplo 3: Composición farmacéutica que comprende la formulación de nanopartículas del Ejemplo 1.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Gránulos del Ejemplo 1 (eq. 30 mg de compuesto I)	390
Celulosa microcristalina	50
Sílice anhidra coloidal	5
Estearil fumarato de sodio	5
Cápsula de Gelatina Dura Núm. 1	-
Peso total	450

Proceso de fabricación:

1. La celulosa microcristalina se tamizó a través de un tamiz 40# y se mezcló con los gránulos del Ejemplo 1 en un mezclador adecuado.
2. El sílice coloidal y el estearil fumarato de sodio se tamizaron a través de un tamiz 40# y se añadieron a la mezcla de la etapa 1.
3. El peso de relleno neto objetivo (450 mg) se rellenó en una cápsula adecuada.
4. Las cápsulas se empaquetaron en el contenedor HDPE o empaque tipo burbuja.

Datos de estabilidad y disolución para el Ejemplo 3:

Tiempo	Cantidad de fármaco (%) disuelto en 60 minutos	% de impurezas totales (NMT 2 %)	Contenido de fármaco (%)
Inicial	96,7	0,22	100,5
Estudios de estabilidad en tiempo real en almacenamiento a temperatura de $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $60\% \pm 5\%$			

ES 2 723 429 T3

3 meses	100,5	0,32	102,3
6 meses	97,7	0,27	102,5
Estudios de estabilidad acelerada en almacenamiento a temperatura de 40 °C ± 2 °C y humedad relativa de 75 % ± 5 %			
3 meses	96,4	0,3	101
6 meses	96	0,35	102,8

Los datos del tamaño de partícula para los gránulos usados en las cápsulas del Ejemplo 3 se proporcionan a continuación.

Tiempo	Tamaño de partícula (nm)	
	D ₁₀	D ₅₀
0 (Inicial)	153	270

Ejemplo 4: Formulación de nanopartículas que comprende el compuesto I y un estabilizador de superficie.

Ingredientes	Cantidad (mg)					
	4A	4B	4C	4D	4E	4F
compuesto I	10	10	10	10	10	10
Kollidon VA 64	40	40	40	40	40	40
Poloxámero 407	20	20	20	30	10	-
Gelucire 44/14	5	-	5	5	5	-
Lauril Sulfato de Sodio	5	5	-	5	5	
Manitol	50	50	50	50	50	50
Vitamina E TPGS	-	-	-	-	-	10
Agua purificada	csp	csp	csp	csp	csp	csp
Peso total	130	125	125	140	120	110

Las composiciones descritas anteriormente se prepararon de acuerdo con los procesos descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5: Formulación de nanopartículas que comprende el compuesto I y un estabilizador de superficie.

Ingredientes	Cantidad (mg)					
	5A	5B	5C	5D	5E	5F
compuesto I	10	10	10	10	10	10
Hipromelosa	40	40	40			-
Hidroxipropilcelulosa	-	-	-	40	40	40
Poloxámero 407	20	20	-	20	-	20
Gelucire 44/14	5	-	5	-	-	5
Lauril Sulfato de Sodio	5	-	-	..	5	5
Manitol	50	50	50	50	50	50
Vitamina E TPGS	-	-	-	-	-	-
Agua purificada	csp	csp	csp	csp	csp	csp
Peso total	130	130	120	120	105	130

Las composiciones se prepararon de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6: Formulación de nanopartículas que comprende el compuesto I y un estabilizador de superficie.

	Ingredientes	Cantidad (mg)					
		6A	6B	6C	6D	6E	6F
5	compuesto I	100	100	100	100	100	100
	Manitol	50	60	40	30	20	10
	HPMC 3 Cps	50	50	50	50	50	50
10	SLS	10	10	10	10	10	10
	Vitamina E TPGS	0	0	0	0	0	0
	Poloxámero 407	25	25	25	25	25	25
15	Agua	csp	csp	csp	csp	csp	csp
	<i>Total</i>	235	245	225	215	205	195
	Compactación con rodillo						
20	Gránulos secados por pulverización	235	245	225	215	205	195
	MCC (ceolous KG802)	55	55	55	55	55	55
	Dióxido de silicio coloidal	5	5	5	5	5	5
25	<i>Total</i>	295	305	285	275	265	255

	Composición de tableta					
	Gránulos compactados	295	305	285	275	265
30	MCC (Ceolous KG802)	172	162	182	192	202
	Estearil fumarato de sodio	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
	Croscarmelosa sódica (Ac di sol)	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5
35	<i>Total</i>	500	500	500	500	500

Preparación de la suspensión

1. El HPMC, manitol y SLS se añadieron al agua purificada bajo agitación continua hasta que se disolvieron
2. El Poloxámero 407 o la vitamina E TPGS se añadió a la solución anterior bajo agitación hasta que se disolvió
3. El compuesto I se añadió a la solución de la etapa 2 y se agitó durante 45 minutos.

Molienda de la suspensión

1. La suspensión se cargó en el molino de bolas o molienda húmeda a alta presión
2. La suspensión se molió mediante el uso de 0,2/0,1 mm de perla de zirconio hasta que se obtuvo la distribución del tamaño de partícula deseada (PSD).

Secado por pulverización de la nanosuspensión

1. La suspensión se secó por pulverización a la temperatura de producto de 45-65 °C para obtener un polvo que fluye libre.

Compactación con rodillo

1. Ceolous KG 802, dióxido de silicio coloidal y los gránulos secados por pulverización se mezclaron y tamizaron a través de AST #30.
2. Los gránulos anteriores se compactaron después mediante el uso de un compactador de rodillo y se tamizaron a través de ASTM #30.

Lubricación de los gránulos compactados y compresión

1. Los gránulos compactados se mezclaron con ceolous KG 802, SSF, Ac-di-sol mezclados durante 10 minutos y se comprimieron a tabletas.

Las tabletas se recubrieron opcionalmente con película.

Ejemplo 7: Formulación de nanopartículas que comprende el compuesto I y un estabilizador de superficie.

5	Ingredientes	Cantidad (mg)							
		6A	6B	6C	6D	6E	6F		
	Compuesto I	100	100	100	100	100	100		
	Manitol	50	50	50	50	50	50		
10	HPMC 3 Cps	50	50	50	50	50	50		
	SLS	25	0	5	15	20	25		
	Vitamina E TPGS	0	25	25	25	25	25		
15	Poloxámero 407	25	0	0	0	0	0		
	Agua	csp	csp	csp	csp	csp	csp		
	<i>Total</i>	250	225	230	240	245	250		
20	Compactación con rodillo								
	Gránulos secados por pulverización			250	225	230	240	245	250
	Celulosa microcristalina (ceolous KG802)			55	55	55	55	55	55
	Dióxido de silicio coloidal			5	5	5	5	5	5
25	<i>Total</i>			310	285	290	300	305	310
Composición de tableta									
30	Gránulos compactados			310	285	290	300	305	310
	Celulosa microcristalina (ceolous KG802)			157	182	177	167	162	157
	Estearil fumarato de sodio			5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
35	Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)			27,5	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5
	<i>Total</i>			500	500	500	500	500	500

Las composiciones se prepararon de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8: Determinación del tamaño de partícula de la formulación de nanopartículas en una composición farmacéutica (por ejemplo, tableta o cápsula).

La tableta que contiene la formulación de nanopartículas se tritura para obtener una masa de polvo. La masa de polvo puede someterse además a la técnica de Microscopía Óptica de Platina caliente como se describió en Yin y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 94 núm. 7, Julio 2005. Brevemente, la masa de polvo se monta en el portaobjetos, que se calienta a una velocidad controlada (por ejemplo, 10 °C/min). Las partículas que permanecen a una temperatura superior se confirman por DSC y el polvo de temperatura variable por difracción de rayo X para ser partículas de fármaco cristalinas.

Alternativamente, el tamaño de partícula de la formulación de nanopartículas en una tableta también puede determinarse por dispersión de la tableta en un solvente adecuado en el cual los excipientes son altamente solubles frente a la formulación de nanopartículas de manera que la formulación de nanopartículas permanece en forma dispersada. Además, el tamaño de partícula de la dispersión puede determinarse por los métodos como se describió anteriormente.

En otro método, el tamaño de partícula del Compuesto I que contiene los gránulos en la composición farmacéutica puede determinarse mediante el uso de una técnica de ensanchamiento de pico PXRD, seguido por la aplicación de la ecuación de Scherrer $T = K\lambda / \beta \tau \cos \theta$ donde τ es la dimensión media de la partícula, K es una constante de 0,9, λ es la longitud de onda del rayo X, y $\beta \tau$ es el valor de ensanchamiento de pico debido a la reducción del tamaño del cristal, es decir, la diferencia del total del ancho a la mitad del máximo (FWHM) en radián a un cierto ángulo de Bragg (θ), entre una dispersión de nanopartículas y los excipientes micronizados. (Dantuluri A. y otros, Sciforum e-conference ECPS 2011 Communication).

Además, pueden usarse diferentes técnicas o metodologías de imagen la formulación de partículas contenida en las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, tableta), en donde pueden realizarse mediciones *in situ* del tamaño de partícula. Existen varios métodos que son capaces de determinar el tamaño de partícula en una matriz, tal como

espectroscopía de Raman, Microscopía de Transmisión de Electrones (TEM), Espectroscopía de masa de tiempo de vuelo de ion secundario (TOF-SIMS), FTIR y microscopía NIR y análisis microtérmico (μ TA).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de nanopartículas que comprende un compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida (compuesto I) o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más estabilizadores de superficie seleccionados del grupo que consiste en polímeros y tensioactivos.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto I actúa como el inhibidor de mPGES1.
- 10 3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm.
- 15 4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el estabilizador de superficie es un polímero seleccionado de uno o más de polivinil pirrolidona, copovidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, derivados de celulosa, gomas naturales y/o combinaciones de los mismos.
- 20 5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación de peso del compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable al polímero varía de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:100.
- 25 6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el estabilizador de superficie es un tensioactivo seleccionado de uno o más de poloxámero, ésteres de polioxietileno sorbitán, aceite de ricino polietoxilado, monoestearato de glicerol, fosfolípidos, cloruro de benzalconio, trietanolamina, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, vitamina E TPGS y lecitina de soja.
- 30 7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación de peso del compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable al tensioactivo varía de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:100.
- 35 8. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tamaño de partícula promedio efectivo está en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 600 nm.
9. Una formulación de nanopartículas que comprende un compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida ("compuesto I") o sal farmacéuticamente aceptable, y manitol, lauril sulfato de sodio, hidroxipropil metil celulosa, poloxámero o vitamina E TPGS, en donde la formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 500 nm.
- 40 10. La formulación de nanopartículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la formulación está en la forma de una dispersión, solución líquida, suspensión, preparación semisólida, gránulos, polvo, tabletas o cápsulas.
- 45 11. Una composición farmacéutica que comprende la formulación de nanopartículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la composición es adecuada para la administración oral.
- 50 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 para su uso en el tratamiento de una inflamación y/o dolor en un sujeto.
- 55 14. Una formulación de nanopartículas para su uso en el tratamiento de una inflamación y/o dolor en un sujeto, que comprende un compuesto *N*-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida ("compuesto I") o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más estabilizadores de superficie, en donde dicha formulación tiene un tamaño de partícula promedio efectivo en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 1000 nm.
15. La formulación de nanopartículas para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha formulación se administra a un sujeto una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.
16. La formulación de nanopartículas para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha formulación se administra al sujeto en la dosis de 10 mg a 500 mg.