

## **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE INHIBIDORES DE LA CINASA RELACIONADA CON TROPOMIOSINA (TRK)**

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

#### **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, un inhibidor de cinasa relacionada con tropomiosina ("inhibidor de Trk"), y una forma monohidrato de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina – 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina. La forma de monohidrato tiene propiedades deseables que facilitan la preparación de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina en formulaciones farmacéuticas.

Las formulaciones farmacéuticas de solución microcristalina de inhibidor de Trk comprenden 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina en su forma de monohidrato, que muestra características mejoradas sobre la forma de anhidrato.

La presente invención también se refiere a formulaciones de liberación prolongada del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, que comprenden microesferas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina.

Esta invención se refiere además al uso de estas formulaciones farmacéuticas para tratar enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, defectos del metabolismo óseo, y cáncer, así como en el tratamiento de la osteoartritis (OA), dolor, dolor postoperatorio, y dolor asociado con la osteoartritis.

El inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina y los métodos para producir el inhibidor de Trk se divulgan en la Solicitud Internacional de Patente Número PCT/US14/69469 y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 14/564.773, cada una titulada *Tropomyosin-Related Kinase (TRK) Inhibitors*, que se incorporan en el presente documento por referencia.

#### **TÉCNICA RELACIONADA**

No aplicable

#### **BREVE SUMARIO DE LA INVENCION**

Un primer aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, en donde el patrón de difracción de polvo de rayos X

contiene los siguientes picos 2 $\theta$  medidos usando radiación de CuK $\alpha$ : 7,14, 8,89, 10,22, 12,42, 12,73 y 14,31.

Un segundo aspecto de la invención se refieren a formulaciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina, en donde el patrón de difracción de polvo de rayos X contiene los siguientes picos 2 $\theta$  medidos usando radiación de CuK $\alpha$ : 7,14, 8,89, 10,22, 12,42, 12,73 y 14,31, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a la forma monohidrato del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina.

Un cuarto aspecto de la invención se refieren a formulaciones farmacéuticas que comprenden la forma monohidrato del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un quinto aspecto de la invención se refiere formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden microesferas cargadas de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina.

En un sexto aspecto, la invención se refiere a métodos de fabricación de una forma cristalina de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina que comprenden:

- a. Mezclar 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina con un disolvente para formar una suspensión;
- b. Agitar la suspensión;
- c. Recoger los sólidos en la suspensión mediante filtración; y
- d. Secar los sólidos.

En un séptimo aspecto, la invención se refiere a métodos de fabricación de una forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina que comprenden:

- a. Mezclar 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina con un disolvente para formar una suspensión;
- b. Agitar la suspensión;
- c. Recoger los sólidos en la suspensión mediante filtración; y
- d. Secar los sólidos.

En un octavo aspecto, la invención se refiere a métodos de fabricación de microcápsulas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina mediante extracción de disolventes, que comprende:

- a. Disolver la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-

4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en un disolvente orgánico para formar una solución de fármaco;

- b. Añadir un polímero a la solución de fármaco para formar una solución de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina;
- c. Mezclar la solución de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en una solución acuosa para formar una emulsión;
- d. Añadir agua desionizada a la emulsión;
- e. Formar microesferas a partir de la emulsión mediante extracción de disolventes; y
- f. Tamizar las microesferas resultantes usando una solución tensioactiva.

En un noveno aspecto, la invención se refiere a métodos de fabricación de microcápsulas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina mediante extracción de disolventes, que comprende:

- a. Dispersar la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en un disolvente orgánico para formar una suspensión de fármaco;
- b. Añadir un polímero a la suspensión de fármaco para formar una dispersión de polímero /3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina;
- c. Mezclar la dispersión de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina con una solución acuosa para formar una emulsión;
- d. Añadir agua desionizada a la emulsión;
- e. Formar microesferas a partir de la emulsión mediante extracción de disolventes; y
- f. Tamizar las microesferas resultantes usando una solución tensioactiva.

En un undécimo aspecto, la invención se refiere a métodos de fabricación de microcápsulas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina mediante secado por pulverización, que comprende:

- a. Disolver la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en un disolvente orgánico para formar una solución de fármaco;
- b. Añadir un polímero a la solución de fármaco para formar una solución de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina; y
- c. Bombear la solución de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-

2-amina a través de un rociador a un secador para formar una partícula esférica.

En un undécimo aspecto, la invención se refiere a métodos de fabricación de microcápsulas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina mediante secado por pulverización, que comprende:

- Dispersar la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en un disolvente orgánico para formar una suspensión de fármaco;
- Añadir un polímero a la suspensión de fármaco para formar una dispersión de polímero /3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina; y
- Bombear la dispersión de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina a través de un rociador en un secador para formar una partícula microesférica.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LAS FIGURAS**

Figura 1: Difracción de rayos X para muestra en polvo (XRPD) de la forma monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina, 4–40 °2 $\theta$ . El XRPD de la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina muestra picos únicos en picos 2 $\theta$  7,14, 8,89, 10,22, 12,42, 12,73 y 14,31 medidos usando CuK $\alpha$ .

Figura 2: Calorimetría de exploración diferencial (DSC) y termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina, Calentado a 10 °C/min. El termograma DSC muestra tres eventos térmicos en 76,72, 160,13, y 195,78 °C, el termograma TGA muestra una pérdida de peso de 3,7 % de 25 – 100 °C.

Figura 3: Estructura cristalina de la forma monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. Se representa la estructura cristalina de la forma monohidrato del inhibidor de Trk.

Figura 4: Superposición del patrón de XRPD experimental con el patrón XRPD calculado a partir de la estructura de un solo cristal. Esta figura representa una superposición del patrón de polvo experimental con el calculado a partir de la estructura cristalina sencilla. El fuerte grado de coincidencia sugiere que la estructura cristalina sencilla es indicativa del material sin procesar.

Figura 5: Efecto de carga de API en el perfil IVR – microesferas de 12 % de API/9:1 de R202H:752H, 16 % de API/9:1 de R202H:752H y 20 % de API/9:1 de R202H:752H . Esta figura compara el efecto de la carga de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina sobre el perfil de liberación *in*

*vitro* de microesferas de composiciones diversas.

Figura 6: Termogramas DSC de Microesferas de 16 % de API/9:1 de R202H:752H y 20 % de API/9:1 de R202H:752H . El termograma DSC demuestra que el 20 % de microesferas muestran una endotermia de fusión entre 130- y 150 °C, lo que confirma la presencia de cristales de fármaco en la superficie.

Figura 7: Vista de microscopía electrónica de barrido (SEM) de Microesferas de 16 % de API/9:1 de R202H:752H (1500X). El 16 % de microesferas cargadas con fármaco no mostró cristales de fármaco, indicando que el fármaco era amorfo.

Figura 8: Vista de microscopía electrónica de barrido (SEM) de Microesferas de 20 % de API/9:1 de R202H:752H (1500X). El 20 % de microesferas cargadas con fármaco mostraron cristales de fármaco en la superficie.

Figura 9: Efecto de carga de API en el perfil IVR – Microesferas de 15 % de API/R202H, 17 de % de API/R202H y 19 de % de API/R202H . Esta figura compara el efecto de la carga de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina sobre el perfil de liberación *in vitro* de microesferas de composiciones diversas.

Figura 10: Efecto de carga de API en el perfil IVR – microesferas de 16 % de API/9,5:0,5 de R202H:752H, 18 % de API/9,5:0,5 de R202H:752H y 20 % de API/9,5:0,5 de R202H:752H . Esta figura compara el efecto de la carga de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina sobre el perfil de liberación *in vitro* de microesferas de composiciones diversas.

Figura 11: Efecto de mezcla de polímero en perfil IVR – microesferas de 16 % de API/R202H, 16 % de API/9,0:0,5 de R202H:RG752H y 16 % de API/9:1 de R202H:RG752H . Esta figura compara el efecto de la mezcla de polímero sobre el perfil de liberación *in vitro* de microesferas de composiciones diversas.

Figura 12: Efecto de mezcla de polímero en perfil IVR – microesferas de 16 % de API/R202H, 16 % de API/9,5:0,5 de R202H:RG502H y 16 % de API/9:1 de R202H:RG502H . Esta figura compara el efecto de la mezcla de polímero sobre el perfil de liberación *in vitro* de microesferas de composiciones diversas.

Figura 13: Formulaciónes que muestran perfil de IVR de orden cero durante 180 días – microesferas de 15 % de API/9:1 de R203H:RG752H y 16 % de API/9.5:0.5 de R202H:RG502H. Las microesferas preparadas usando 15 % de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina en polímeros R203H:752H a una proporción de 9:1 y 16 % de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina en polímeros R202H:RG502H a una proporción de 9.5:0.5 mostraron un perfil de liberación de orden pseudo cero durante 6 meses.

Figura 14: Efecto de sistemas de Co-Disolvente en la Preparación sobre perfil de IVR – microesferas de 16 % de API/9:1 de R203H:RG752H – 9:1 de DCM:MeOH, 9:0.5:0.5 de DCM:MeOH:BA, 9,5:0,5 de DCM:BA, 9:1 de DCM:BA. Esta figura compara el efecto del

sistema de co-disolvente usado en la preparación de las microesferas sobre el perfil de liberación *in vitro* de microesferas con 16 % de carga de fármaco y una mezcla de polímero de 9:1 de R203H:RG752H.

Figura 15: Efecto del sistema de codisolvente de DCM:BA para aumentar la carga de API en el perfil de IVR – microesferas de 16% de API/9:1 de R202H:RG752H, 25 % de API/9:1 de R202H:RG752H, 30 % de API/R202H, 40 % de API/R202H, 25 % de API/R203H, 30 % de API/R203H, 40 % de API/R203H, 50 % de API/R203H. Esta figura compara el efecto del sistema de co-disolvente usado en la preparación de microesferas para aumentar la carga de fármaco en el perfil de liberación *in vitro* de microesferas variando la mezcla de polímero.

Figura 16: Vista por microscopía electrónica de barrido (SEM) de microesferas preparadas con un proceso de microencapsulación de suspensión micronizada (1500X). Las microesferas producidas mediante encapsulación de una suspensión de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina fueron esféricas con una textura de superficie rugosa debido a la presencia de cristales de fármaco embebidos en la superficie.

Figura 17: Efecto de Proceso de Microencapsulación de suspensión micronizada en el perfil de IVR – 25 % de API/9:1 de R202H:RG752H 39 ml de PVA al 5 % + 2,6 ml de EA, 25 % de API/9:1 de R202H:RG752H 39 ml de PVA al 5 % + 3,25 ml de EA, 25 % de API/R203H 39 de PVA al 5 % + 2,0 ml de EA, 30 % de API microfluidificado/9:1 de R202H:RG752H 39 ml de PVA al 5 % + 2,0 ml de EA, 40 % de API microfluidificado/9:1 de R202H:RG752H 39 ml de PVA al 5 % + 2,0 ml de EA, 30 % de API microfluidificado/9:1 de R202H:RG752H 39 ml de PVA al 5 % + 2,0 ml de EA, 30 % de API microfluidificado/9:1 de R202H:RG752H 39 ml de PVA al 5 % + 2,3 ml de EA, 30% de API microfluidificado/R202S 39 ml de PVA al 5 % + 2,0 ml de EA, 30% de API microfluidificado/R203S 39 ml de PVA al 5 % + 2,0 ml de microesferas. Esta figura compara el proceso de microencapsulación de suspensión micronizada usado en la preparación de microesferas en el perfil de liberación *in vitro* de microesferas con diversas cargas de fármaco.

Figura 18: Vista de microscopía electrónica de barrido (SEM) de microesferas de 16 % de API/9:1 de R202H:RG752H, Extracción de Disolventes (1000X). Las microesferas de extracción de disolventes fueron esféricas con una textura de superficie suave.

Figura 19: Vista de microscopía electrónica de barrido (SEM) de microesferas de 16 % de API/9:1 de R202H:RG752H, Secado por Pulverización (1000X). Las microesferas de secado por pulverización fueron esféricas con un poco de textura de superficie.

Figura 20: Efecto de Proceso de Microencapsulación en perfil de IVR – microesferas de 16 % de API/9:1 de R202H:RG752H mediante Extracción de Disolventes (OW), microesferas de 16 % de API/9:1 de R202H:RG752H mediante Secado por Pulverización (20 % y 22,5 % de Polímero) y microesferas de 16 % de API/9:1 de

R203H:RG752H mediante Secado por Pulverización (22,5 % de Polímero). Esta figura compara el perfil de liberación *in vitro* de microesferas de 16 % de 9:1 de R202H:RG752H cargadas con fármaco preparadas mediante extracción de disolventes y secado por pulverización.

Figura 20: Efecto de Proceso de Microencapsulación en perfil de IVR – microesferas 16 % de API/9:1 de R202H:RG752H mediante Extracción de Disolventes (OW), microesferas de 16 % de API/9:1 de R202H:RG752H mediante Secado por Pulverización (20 % y 22,5 % de Polímero) y microesferas de 16 % de API/9:1 de R203H:RG752H mediante Secado por Pulverización (22,5 % de Polímero). Esta figura muestra el efecto del proceso de microencapsulación en el perfil de liberación *in vitro* de microesferas de diversas formulaciones.

Figura 21: Vista de microscopía electrónica de barrido (SEM) de Microesferas de 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/Sin aditivo, Secadas por pulverización (1000X). Se presentan microesferas secadas por pulverización de 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/Sin aditivo.

Figura 22: Vista de microscopía electrónica de barrido (SEM) de Microesferas de 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/31,25 mg de PEG, Secadas por pulverización (1000X). Se presentan microesferas secadas por pulverización de 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/31,25 mg de PEG.

Figura 23: Vista de microscopía electrónica de barrido (SEM) de Microesferas de 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/31,25 mg de Poloxámero 407, Secadas por pulverización (1000X). Se presentan microesferas secadas por pulverización de 16 % de PI/1:1 de R202H:R203H/31,25 mg de Poloxámero 407.

Figura 24: Efecto de % de 10 kDa de PEG o 1 % de Poloxámero 407 en Perfil de IVR – 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/Sin aditivo, 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/31,25 mg de PEG, 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/31,25 mg de Poloxámero 407. Esta figura compara el perfil de liberación *in vitro* de microesferas de 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/Sin aditivo, microesferas de 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/31,25 mg de PEG, y 16 % de API/1:1 de R202H:R203H/31,25 mg de Poloxámero 407 preparado mediante secado por pulverización.

Figura 25: Perfil IVR *in vivo* (de rata) – Microesferas de 16 % de API/9:1 de 202H:RG502H y 15 % de API/9:1 de R203H:RG752H. Esta figura muestra una liberación *in vivo* de liberación en orden próximo a cero a lo largo de aproximadamente 3-4 meses y 5-6 meses para microesferas de API 16 %/202:H:RG502H 9:1 y API 15 %/R203H:RG752H 9:1.

Figura 26:  $[^{14}\text{C}]$  3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina restante a lo largo del tiempo (articulación de la rodilla de ratas) – microesferas de 16% de API/9:1 de 202H:RG502H y 15% de API/9:1 de 203H:RG752H. Después de la administración intraarticular en las articulaciones de la rodilla de ratas, se mostró una liberación de fármaco durante 5-6 meses para microesferas de API 16 %/202:H:RG502H 9:1 y API 15 %/R203H:RG752H 9:1; API 16

%/202:H:RG502H 9:1 mostraron un 12% restante en la articulación después de 5 meses y API 15%/R203H:RG752H 9:1 mostró un 30% del fármaco restante después de 6 meses.

Figura 27: Perfiles de concentración-tiempo de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina (sangre de rata) – microesferas de 16% de API/9:1 de 202:H:RG502H y 15% de API/9:1 de R203H:RG752H. Esta figura muestra el perfil de concentración-tiempo del fármaco en la sangre después de la administración intraarticular de microesferas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina.

Figura 28: Perfil IVR - microesferas de 16% de API/9:1 de 202:H:RG752H, 15% de API/9:1 de R203H:RG752H y 40% de API/203H

Figura 29: Perfiles de concentración-tiempo de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina – microesferas de 16% de API/9:1 de 202:H:RG752H, 15% de API/9:1 de R203H:RG752H y 40% de API/203H

Figura 30: XRPD Medido o Simulado de las Formas 1 a 4 (Anhidro e **hidrato**). Se presentan los XRPD de las formas anhidra e hidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina.

Figura 31: XRPD de la Forma 5 (Etanol). Se presenta el XRPD de la Forma 5 (Etanol) de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina.

Figura 32: XRPD de la Forma 9 (**Acetona**). Se presenta el XRPD de la Forma 9 (Acetona) de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina.

Figura 33: Comparación de XRPD de la Forma 10 (Acetona) y la Forma 9 (**Acetona**). Esta figura proporciona una comparación de las dos formas de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina obtenidas en acetona.

Figura 34: XRPD de la Forma 11 (**Acetonitrilo**). Se presenta el XRPD de la Forma 11 (Acetonitrilo) de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina.

Figura 35: Fases cristalinas sólidas de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina. Esta figura proporciona una comparación de las diez formas cristalinas de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina obtenidas en experimentos.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, un inhibidor de cinasa relacionada con tropomiosina ("inhibidor de Trk"), y una forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-

imidazo[4,5-b]piridin-2-amina.

Las formulaciones farmacéuticas de solución microcristalina de inhibidor de Trk comprenden 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina en su forma de monohidrato, que muestra características mejoradas sobre la forma de anhidrato.

La presente invención también se refiere a formulaciones de liberación prolongada del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, que comprenden microesferas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina.

La presente invención se refiere además al uso de estas formulaciones farmacéuticas para tratar enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, defectos del metabolismo óseo, y cáncer, así como en el tratamiento de la osteoartritis (OA), dolor, dolor postoperatorio, y dolor asociado con la osteoartritis.

Las formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk de la presente invención inhiben a la cinasa A relacionada con tropomiosina (TrkA), a la cinasa B relacionada con tropomiosina (TrkB), a la cinasa C relacionada con tropomiosina (TrkC), y a c-FMS (el receptor celular para el factor 1 estimulador de colonias (CSF-1)). Las cinasas relacionadas con tropomiosina (Trk) son receptores de alta afinidad activados por factores de crecimiento solubles denominados neutrofinas (NT). TrkA, también conocido como receptor de tipo 1 de tirosina cinasa neurotrófico, se activa por el factor de crecimiento nervioso (NGF). TrkB se activa por el factor de crecimiento procedente del cerebro y por NT-4/5. TrkC se activa por NT3. La activación de Trk da lugar a la activación de cinasas aguas abajo que están implicadas en la señalización celular, incluyendo la proliferación celular, la supervivencia, la angiogénesis y la metástasis. Trk se ha relacionado con una serie de enfermedades, incluyendo la osteoartritis.

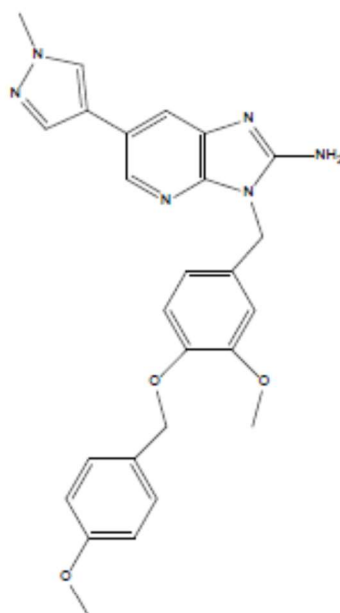
Las formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk de la presente invención también pueden inhibir a c-FMS (el receptor celular para el factor 1 estimulante de colonias (CSF-1)). C-FMS desempeña un papel en la regulación de la función de macrófagos, y se cree que desempeña un papel en enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, defectos del metabolismo óseo y el cáncer (Burns y Wilks, 2011, *Informa Healthcare*).

La osteoartritis es una enfermedad articular prevalente y debilitante caracterizada por un dolor crónico y la destrucción del cartílago articular. Ensayos clínicos recientes han confirmado un papel para bloquear a NGF en el dolor articular de la osteoartritis, lo que demuestra un alivio del dolor significativo y altas tasas de respuesta en pacientes tratados mediante infusión intravenosa con anticuerpos bloqueantes anti-NFG (Lane, 2010, *N Engl J Med*). Sin embargo, esta modalidad puede dar lugar a un riesgo aumentado de sucesos adversos debido a la inhibición sistémica de la señalización de NGF (FDA Arthritis Advisory Committee Meeting to Discuss Safety

Issues Related to the Anti-Nerve Growth Factor Agents; <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm286556.htm>). Por consiguiente, se ha adoptado una nueva estrategia para dirigirse al dolor de osteoartritis mediado por NGF mediante el desarrollo de inhibidores de Trk, específicamente inhibidores de TrkA, el receptor de alta afinidad para NGF (Nicol, 2007, *Molecular Interv*). Los inhibidores de Trk de la presente invención se administran localmente y por lo tanto evitan la distribución sistémica observada con la administración intravenosa de anti-NGF. Esta estrategia de tratamiento proporciona una conveniencia potenciada de la dosificación, así como una mayor seguridad permitiendo mantener la señalización fisiológicamente necesaria de NGF (es decir, mantenimiento de los nervios sensoriales/simpáticos, angiogénesis) en sitios no locales.

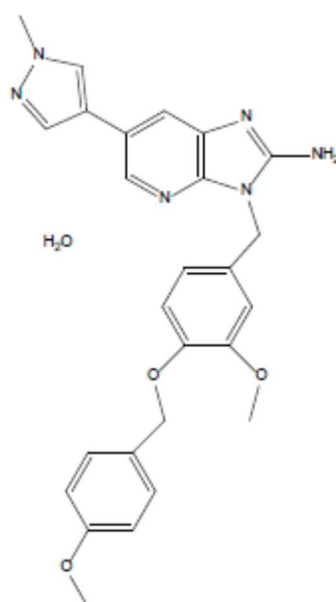
La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk y a métodos para tratar enfermedades con formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk. Más particularmente, la invención pertenece a métodos para tratar el dolor, osteoartritis, dolor asociado con la osteoartritis, dolor postoperatorio, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, defectos del metabolismo óseo y el cáncer con formulaciones farmacéuticas de los inhibidores de Trk. Las composiciones farmacéuticas de inhibidores de Trk pueden administrarse en múltiples formas de dosificación, incluyendo una inyección para administración local tanto como una suspensión microcristalina y en formulaciones de liberación prolongada. El inhibidor de Trk es el ingrediente farmacéutico activo en composiciones farmacéuticas que comprenden al inhibidor de Trk. El inhibidor de Trk también puede administrarse conjuntamente y/o formularse conjuntamente con otros ingredientes activos para el tratamiento de enfermedades, incluyendo el tratamiento del dolor, osteoartritis y dolor asociado con la osteoartritis.

Las formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk de la presente invención comprenden 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, representada por la Fórmula (I) a continuación, como ingrediente farmacéutico activo. La 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina también se conoce como GZ389988.



**Fórmula (I): 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina (GZ389988)**

El problema que debe resolverse con esta invención es la dificultad en la formulación de composiciones que comprenden 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina. La solución a este problema es el descubrimiento de que la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina tiene propiedades físicas y químicas mejoradas, incluyendo mejor estabilidad física y una disolución acuosa más lenta, en comparación con la forma de anhidrato. La forma de anhidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina se ha demostrado relativamente inestable en solución, produciendo incidencias con su formulación en una composición farmacéutica. La forma de anhidrato muestra cambios en la forma sólida variables en determinadas condiciones, incluyendo la conversión en el hidrato. La forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina permitió una estabilidad adicional y es esencial para evitar una conversión polimórfica tras un largo periodo de almacenamiento y durante el procesado, y conduce a una estabilidad física mejorada. Además, se observó una disolución más lenta en solución acuosa con la forma de monohidrato. La forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, también conocida como GZ389988A, se representa mediante la siguiente Fórmula (II).



**Fórmula (II): Forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina (GZ389988A)**

El peso molecular de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina es 470,54 g/mol, y la fórmula elemental es  $C_{26}H_{26}N_6O_3$ . La forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina es un polvo de color blanquecino y bajo un microscopio de luz polarizada se descubre que son agujas finas o partículas de tipo fibra.

La forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina se sintetiza de acuerdo con el Ejemplo 1.

Una realización particular de esta invención es una forma cristalina de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, en donde el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) contiene los siguientes picos  $2\theta$  medidos usando radiación de  $CuK\alpha$ : 7,14, 8,89, 10,22, 12,42, 12,73 y 14,31. En el Ejemplo 1 se proporcionan detalles sobre el método de obtener los cálculos de XRPD. Otra realización de la invención es una formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la presente invención se refiere a las otras formas cristalinas del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina en otros disolventes, incluyendo etanol, acetona, acetonitrilo, y disolventes mixtos. En el Ejemplo 4 se proporcionan detalles sobre las otras formas de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina y el método de obtención de los cálculos de XRPD.

La invención también se refiere a una composición que comprende la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, representada por Fórmula (I), y formulaciones

farmacéuticas que comprenden la forma de monohidrato del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los modos de administración de las formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk incluyen oral, sublingual, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraarticular, transdérmica, rectal, inhalatoria, intratecal/intraventricular, y tópica. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk pueden formularse, por ejemplo, en forma de una cápsula, comprimido, polvo, solución, suspensión, emulsión, polvo liofilizado, o una formulación de liberación sostenida que comprende microcápsulas inyectables. Los excipientes usados en las formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk dependerán de la ruta de administración para la que está prevista la formulación farmacéutica del inhibidor de Trk.

Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, materiales inorgánicos u orgánicos, tales como diluyentes, disolventes, gelatina, albúmina, lactosa, almidón, estabilizantes, agentes fundentes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, sales y tampones. Los excipientes farmacéuticamente aceptables para formulaciones intraarticulares, tales como soluciones o suspensiones incluyen, pero sin limitación, geles o líquidos inertes disponibles comercialmente.

Dada la baja solubilidad del inhibidor de Trk 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina y la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina, se necesita un agente de suspensión para preparar una formulación de suspensión microcristalina para inyección intraarticular que comprende al inhibidor de Trk como ingrediente farmacéutico activo. Los agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables usados comúnmente incluyen: goma arábica, agar, ácido algínico, bentonita, estearato de calcio, carbomer, carboximetilcelulosa (de calcio y de sodio), carragenano, celulosa (microcristalina, microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, en polvo), dióxido de silicio coloidal, dextrina, gelatina, goma guar, hectorita, sílice coloidal hidrófobo, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, caolín, silicato de aluminio y magnesio, soluciones de manitol, triglicéridos de cadena media, metilcelulosa, borato fenilmercúrico, fosfolípidos, policarbofil, polietilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, povidina (polivinilpirrolidona), alginato de propilenglicol, saponita, aceite de sésamo, alginato de sodio, ésteres de sorbitán, sacarosa, tragacanto, vitamina E, succinato de polietilenglicol, y goma xantana (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición).

También se usan agentes tamponadores en la formulación de una solución para administración intraarticular donde el ingrediente activo es la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-

b]piridin-2-amina, el inhibidor de Trk. Los agentes tamponadores farmacéuticamente aceptables incluyen: ácido adípico, solución de amoníaco, ácido bórico, carbonato de calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, tribásico, cítrico y monohidrato, fosfato de sodio dibásico, dietanolamina, glicina, ácido maleico, ácido málico, metionina, fosfato de sodio monobásico, monoetanolamina, glutamato monosódico, ácido fosfórico, citrato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, dihidrato de citrato de sodio, hidróxido de sodio, lactato sódico, y trietanolamina (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición).

Ya que las formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Trk de la presente invención son formulaciones para administración intraarticular, también pueden contener diluyentes. Los diluyentes adecuados para aplicaciones como en la presente invención incluyen: manitol, aceite de girasol, alginato de amonio, carbonato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato dibásico, tribásico, silicato de calcio, sulfato de calcio, celulosa (en polvo, microcristalina silicificada), acetato de celulosa, azúcar comprimible, azúcar glass, almidón de maíz y almidón pregelatinizado, dextratos, dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, lactosa para inhalación, isomalta, caolín, lactitol, lactosa (anhidra, monohidrato y almidón de maíz, monohidrato y celulosa microcristalina, secado por pulverización), carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, maltosa, manitol, triglicéridos de cadena media, celulosa microcristalina, polidextrosa, polimetacrilatos, simeticona, alginato de sodio, cloruro sódico, sorbitol, almidón (pregelatinizado, maíz esterilizable), sacarosa, esferas de azúcar, b-ciclodextrina de sulfobutíler, talco, tragacanto, trehalosa, xilitol (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª Edición).

Las formulaciones farmacéuticas de suspensión microcristalina del inhibidor de Trk con la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina como ingrediente activo se describen en el Ejemplo 2.

Esta invención también se refiere a métodos de fabricación de la forma cristalina de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina y de fabricación de la forma monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina que comprenden:

- a. Mezclar 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina con un disolvente para formar una suspensión;
- b. Agitar la suspensión;
- c. Recoger los sólidos en la suspensión mediante filtración; y
- d. Secar los sólidos.

En este método, el disolvente usado para formar la suspensión puede ser una mezcla de acetona y agua. Además, la suspensión puede agitarse durante una noche, y los sólidos se recogen mediante secado al aire.

Las formulaciones de liberación prolongada del inhibidor de Trk pueden comprender 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina o la forma monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina como, en el caso de formulaciones producidas a partir de soluciones de fármaco, el inhibidor de Trk se disuelve en el disolvente antes de la microencapsulación y formulación, y en el caso de formulaciones producidas a partir de suspensiones de fármaco, el inhibidor de Trk se suspende en el disolvente antes de la microencapsulación y la formulación. Después, una solución o suspensión que el principio activo se combina diversos polímeros, como se expone en el Ejemplo 3, para microencapsular la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina. La microencapsulación de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina ayuda a proporcionar una formulación con un efecto prolongado, hasta y de más de 3 meses de duración, y a proporcionar un efecto terapéutico prolongado en el paciente.

En una realización particular de la invención, la formulación farmacéutica que comprende la forma monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y un agente tamponante farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, el diluyente es sorbitol, el agente de suspensión es povidona, y el agente tamponante es ácido fosfórico.

La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden microesferas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina. En estas formulaciones de liberación prolongada, el inhibidor de Trk puede ser 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina o la forma monohidrato del compuesto. Las microesferas cargadas con fármaco pueden comprender adicionalmente un polímero.

En una realización específica de una microesfera cargada con inhibidor de Trk que comprende un polímero, el polímero se selecciona entre (D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido) y una combinación tanto de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido). En determinadas realizaciones de la invención, la poli(D,L-lactida) usada en la formulación de liberación extendida tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,35 dl/g. En otra realización, la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g. En otra realización más, la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g. En determinadas realizaciones de la invención, la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,14-0,24 dl/g. En una realización, la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,14-0,22 dl/g. En otra realización, la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g.

En una formulación de liberación prolongada que comprende tanto poli(D,L-

lactida) como poli(D,L-lactida-co-glicólido), la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,35 dl/g y la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,14-0,24 dl/g. En una realización, la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,14-0,22 dl/g. En otra realización, la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g. En otra realización más, la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g y la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,14-0,22 dl/g. Y en otra realización más, la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g y la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden microesferas cargadas con inhibidor de Trk comprenden una proporción 9:1 de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido). En estas formulaciones de liberación prolongada, la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,35 dl/g y la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,14-0,24 dl/g.

En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden microesferas cargadas con inhibidor de Trk comprenden una proporción 9,5:0,5 de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido). En estas formulaciones, la poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,35 dl/g y la poli(D,L-lactida-co-glicólido) tiene una viscosidad inherente de 0,14-0,24 dl/g.

En la formulación farmacéutica de liberación prolongada que comprende microesferas cargadas de inhibidor de Trk, las microesferas se cargan con de un 1% p/p a un 99% p/p 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. En una realización más específica, las microesferas se cargan con de un 12 % p/p a un 50 % p/p 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. En otra realización más, las microesferas se cargan con de un 12 % p/p a un 50 % p/p 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. En realizaciones más específicas, las microesferas se cargan con un 12 % p/p, 15 % p/p, 16 % p/p, 17 % p/p, 18 % p/p, 19 % p/p, 20 % p/p, 25 % p/p, 30 % p/p, 40 % p/p o incluso un 50 % p/p de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina.

La presente invención también se refiere a métodos para fabricar microcápsulas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina mediante extracción de disolvente mediante secado por pulverización.

Un método de extracción de disolvente de la presente invención se refiere a formar microesferas cargadas con inhibidor de Trk a partir de una solución de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-

amina. Este método comprende:

- Disolver la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en un disolvente orgánico para formar una solución de fármaco;
- Añadir un polímero a la solución de fármaco para formar una solución de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina;
- Mezclar la solución de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en una solución acuosa para formar una emulsión;
- Añadir agua desionizada a la emulsión;
- Formar microesferas a partir de la emulsión mediante extracción de disolventes; y
- Tamizar las microesferas resultantes usando una solución tensioactiva.

En este método, el disolvente orgánico puede comprender (i) diclorometano y metanol, (ii) diclorometano, (iii) alcohol bencílico y metanol, (iv) diclorometano y alcohol bencílico, (v) cloroformo, (v) cloroformo y metanol, o (vii) cloroformo y alcohol bencílico. . El polímero en este método puede ser poli(D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), o una combinación de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido). La solución acuosa en este método puede ser alcohol polivinílico en agua. La solución tensioactiva en este método puede ser Poloxámero 407 en agua, polisorbato 80 en agua, o polisorbato 20 en agua.

Otro método de extracción de disolvente de la presente invención se refiere a formar microesferas cargadas con inhibidor de Trk a partir de una suspensión de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina. Este método comprende:

- Dispersar la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en un disolvente orgánico para formar una suspensión de fármaco;
- Añadir un polímero a la suspensión de fármaco para formar una dispersión de polímero /3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina;
- Mezclar la dispersión de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina con una solución acuosa para formar una emulsión;
- Añadir agua desionizada a la emulsión;
- Formar microesferas a partir de la emulsión mediante extracción de disolventes; y
- Tamizar las microesferas resultantes usando una solución tensioactiva.

En este método, el disolvente orgánico puede comprender (i) acetato de etilo, (ii) diclorometano, (iii) cloroformo, (iv) acetato de etilo y diclorometano, (v) acetato de etilo y

cloroformo, (vi) diclorometano y cloroformo o (vii) acetato de etilo, diclorometano y cloroformo. El polímero en este método puede ser poli(D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), o una combinación de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido). La solución acuosa en este método puede ser alcohol polivinílico en agua. La solución tensioactiva en este método puede ser Poloxámero 407 en agua, polisorbato 80 en agua, o polisorbato 20 en agua.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para formar microesferas cargadas de inhibidor de Trk a partir de una solución de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina mediante secado por pulverización. Este método comprende:

- a. Disolver la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en un disolvente orgánico para formar una solución de fármaco;
- b. Añadir un polímero a la solución de fármaco para formar una solución de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina; y
- c. Bombear la solución de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina a través de un rociador a un secador para formar una partícula esférica.

En este método, el disolvente orgánico puede comprender (i) diclorometano y metanol, (ii) diclorometano, (iii) alcohol bencílico y metanol, (iv) diclorometano y alcohol bencílico, (v) cloroformo, (v) cloroformo y metanol, o (vii) cloroformo y alcohol bencílico. El polímero en este método puede ser poli(D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), o una combinación de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido). Los parámetros adicionales de este método se refieren a la velocidad de pulverización y flujo de atomización de nitrógeno del pulverizador. La tasa de pulverización puede ser de 0,7 ml/min; el flujo de atomización de nitrógeno puede ser de 4 l/min. Las temperaturas en diversos puntos en el secador también son elementos que pueden controlarse para tener impacto en el tamaño resultante de la microesfera. En este método, el secador puede tener una temperatura de entrada de 50 °C, una temperatura de la cámara de 40-45 °C, y una temperatura de salida de 20-30 °C. En una realización más específica, la temperatura de la cámara es de 40-43 °C; más específicamente, la temperatura de la cámara es de 41-43 °C. En otra realización, la temperatura de salida es de 22-28 °C.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un método para formar microesferas cargadas de inhibidor de Trk a partir de una suspensión de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina mediante secado por pulverización. Este método comprende:

- a. Dispersar la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en un disolvente orgánico para formar una suspensión de fármaco;
- b. Añadir un polímero a la suspensión de fármaco para formar una

dispersión de polímero /3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina; y

- c. Bombear la dispersión de polímero/3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-piraz-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina a través de un rociador en un secador para formar una partícula microesférica.

En este método, el disolvente orgánico puede comprender (i) acetato de etilo, (ii) diclorometano, (iii) cloroformo, (iv) acetato de etilo y diclorometano, (v) acetato de etilo y cloroformo, (vi) diclorometano y cloroformo o (vii) acetato de etilo, diclorometano y cloroformo. El polímero en este método puede ser poli(D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), o una combinación de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido). Los parámetros adicionales de este método se refieren a la velocidad de pulverización y flujo de atomización de nitrógeno del pulverizador. La tasa de pulverización puede ser de 0,7 ml/min; el flujo de atomización de nitrógeno puede ser de 4 l/min. Las temperaturas en diversos puntos en el secador también son elementos que pueden controlarse para tener impacto en el tamaño resultante de la microesfera. En este método, el secador puede tener una temperatura de entrada de 50 °C, una temperatura de la cámara de 40-45 °C, y una temperatura de salida de 20-30 °C. En una realización más específica, la temperatura de la cámara es de 40-43 °C; más específicamente, la temperatura de la cámara es de 41-43 °C. En otra realización, la temperatura de salida es de 22-28 °C.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran diversas realizaciones de la invención, incluyendo métodos para preparar la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina, formulaciones farmacéuticas con la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina, formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina y métodos para producir estas formulaciones de liberación prolongada.

## **EJEMPLO**

### **Ejemplo 4: Estudios *In vivo***

#### **Ejemplo 4- 1: Rendimiento *in vivo* de Microesferas cargadas con [<sup>14</sup>C]- 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina Tras inyección Intra-Articular en una articulación de rodilla de rata**

Se seleccionaron dos formulaciones para comparar las cinéticas de liberación *in vitro* con la persistencia de fármaco *in vivo* en la articulación de rodilla de rata. Las formulaciones se presentan en la Tabla 13.

Se realizó un ensayo de liberación *in vitro* usando el método descrito en el Ejemplo 3- 1. Se realizó un ensayo de persistencia de fármaco *in vivo* usando [<sup>14</sup>C]-3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina y 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina sin marcar; las dos formas de fármaco se co-solubilizaron durante los procesos de microencapsulación para asegurar la distribución uniforme de fármaco en las microesferas. La cantidad total de radioactividad administrada a cada articulación de rata fue ~ 1,2 MBq.

La evaluación de fármaco que quedaba en las articulaciones de rodilla de rata se realizó sacrificando 2-3 ratas en cada momento temporal, criotriturando la articulación de la rodilla y extrayendo la 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina del tejido triturado. La cuantificación se realizó mediante recuento de centelleo líquido. La cantidad de radioactividad recuperada en la articulación se calculó dividiendo los recuentos radioactivos en cada momento temporal entre los recuentos radioactivos en ratas sacrificadas a las 0,1 horas tras el tratamiento. Las concentraciones de fármaco radioactivo en sangre de rata

(expresadas como nEq/g) se representaron a lo largo del tiempo y en comparación con el valor de CI50 conocido para el compuesto.

**Tabla 13: Composiciones de microesferas ensayadas *in vivo* – 16% de API/9:1 de 202:H:RG502H y 15% de API/9:1 de R203H:RG752H**

| Lote n.º | Carga de GZ389988† + [14C] GZ389988 | Peso de GZ389988 (mg) | Relación de polímero | Cantidad de polímero (mg)* |
|----------|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|
| 43       | 16 %                                | 50 mg                 | 9:1<br>R202H:RG502H  | 234:26                     |
| 44       | 15 %                                | 47 mg                 | 9:1<br>R203H:RG752H  | 234:26                     |

† GZ389988 = 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina

\* Cantidad total de polímero = 260 mg

Los perfiles de IVR para los lotes 40 y 41 muestran una liberación de orden próximo a cero durante aproximadamente 3-4 meses y 5-6 meses, respectivamente (Figura 25). Después de la administración intraarticular en las articulaciones de la rodilla de ratas, los lotes 43 y 44 mostraron liberación de fármaco durante 5 a 6 meses; el lote 43 mostró un 12 % restante en la articulación tras 5 meses y el lote 44 mostró un 30 % del fármaco restante después de 6 meses (Figura 26). La velocidad de liberación de fármaco *in vivo* fue ligeramente menor en comparación con la velocidad de IVR igualmente debido a la localización de las microesferas en el sinovio.

Figura 27 muestra el perfil de concentración-tiempo de fármaco en sangre. Después de la administración intra-articular de microesferas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina, la concentración de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina en el compartimento sistémico fue ligeramente mayor al valor de CE<sub>50</sub> (basado en células) durante la primera semana, pero después se precipitó por debajo del valor de CE<sub>50</sub> durante la duración del experimento (5-6 meses). Este experimento demuestra que las microesferas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina proporcionan administración sostenida local del fármaco a la articulación de la rodilla con una baja exposición sistémica (es decir, subterapéutica) al fármaco.

**Ejemplo 4- 2: Evaluación de la farmacocinética de GZ389988 después de una sola inyección intraarticular de tres formulaciones de microesferas cargadas con 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina de liberación sostenida**

Se seleccionaron tres formulaciones para comparar la farmacocinética *in vitro* e *in vivo* en el compartimento sistémico después de la inyección intraarticular en las articulaciones de la rodilla de ratas. Las formulaciones se presentan en la Tabla 14.

El ensayo de liberación *in vitro* se efectuó usando el método descrito en la Ejemplo 3- 1. El rendimiento *in vivo* se midió inyectando a 3 ratas Wistar macho con una

formulación de microesferas dada administrando bien 0,1 o 1 mg de GZ389988 a la articulación de la rodilla. En cada instante, se recogieron muestras de sangre (~0,25 ml) mediante una cánula en la vena yugular y se colocaron en tubos enfriados que contenían K<sub>2</sub>EDTA como anticoagulante, se mezclaron, y se mantuvieron sobre hielo hasta su centrifugación. Las muestras se centrifugaron dentro de un margen de 1 hora de su recolección a una temperatura de 4 °C, a 3.000 g durante 5 a 10 minutos. Se recogió el plasma después de la centrifugación de las muestras de sangre en tubos de polipropileno. Las muestras de plasma se congelaron sobre hielo seco y se almacenaron congeladas a entre -60 a -80 °C antes del análisis por CL-EM/EM. La concentración de GZ389988 en plasma de rata (expresado como ng/ml) se representó frente al tiempo (28 días en total).

**Tabla 14: Composiciones y dosis de microesferas ensayadas para evaluar la farmacocinética de GZ389988**

| Formulación | Lote n.º | Carga de GZ389988† | Relación de polímero | Dosis administrada (mg) |
|-------------|----------|--------------------|----------------------|-------------------------|
| A           | 45       | 16 %               | 9:1<br>R202H:RG752H  | 0,1                     |
|             | 46       | 16 %               | 9:1<br>R202H:RG752H  | 1                       |
| B           | 47       | 15 %               | 9:1<br>R203H:RG752H  | 0,1                     |
|             | 48       | 15 %               | 9:1<br>R203H:RG752H  | 1                       |
| C           | 49       | 40 %               | R203H                | 0,1                     |
|             | 50       | 40 %               | R203H                | 1                       |

† GZ389988 = 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-piraz-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina

Los perfiles de IVR para la formulación A y la formulación B muestran una liberación lenta con aproximadamente un 10 % del principio activo liberado durante 28 días. La formulación C muestra una liberación inicial ligeramente mayor durante los 5 primeros días, seguido de una velocidad de liberación disminuida durante los 23 días restantes; aproximadamente un 22 % del compuesto activo se liberó durante 28 días.

Después de la administración intraarticular en las articulaciones de la rodilla de ratas, Las formulaciones A y B mostraron perfiles de exposición al fármaco en plasma similares durante 28 días; ambas formulaciones mostraron valores de T<sub>max</sub> de 1-1,5 horas con niveles de estado estacionario en plasma durante la duración del experimento (0,08 y 0,8 ng/ml para las dosis de 0,1 y 1,0 mg, respectivamente). En comparación con las formulaciones A y B, la formulación C mostró un valor de C<sub>max</sub> mayor y un nivel de estado estacionario mayor durante la duración del experimento (1,2 a 12 ng/ml para las dosis de 0,1 y 1,0 mg, respectivamente) (Figura 29). Estos resultados estaban en consonancia con los resultados del experimento de IVR.

**Ejemplo 4- 3: Estudio clínico para evaluar la seguridad, tolerabilidad, y farmacocinética de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina en pacientes con osteoartritis dolorosa de**

### **rodilla**

Se ensayó la seguridad y eficacia de la forma de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina en seres humanos en un estudio clínico con doble enmascaramiento en dos partes controlado por placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad, y farmacocinética de dosis en aumento individuales intraarticulares seguida de la evaluación de la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de una sola dosis intraarticular en pacientes con osteoartritis dolorosa de la rodilla.

En la parte uno del estudio, se ensayaron inyecciones intraarticulares individuales en la rodilla de diversas dosis de suspensión microcristalina de monohidrato de 3-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)bencil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina, producida de acuerdo con

Ejemplo 2 anterior, frente a dosis de placebo de 3 ml y 5 ml.

#### **Dosificación**

3 mg/3 ml

10 mg/3 ml

30 mg/3 ml

60 mg/3 ml

100 mg/5 ml

Los hombres y mujeres adultos con un diagnóstico de osteoartritis primaria de rodilla son seleccionables para su participación en el estudio. Los pacientes son sintomáticos durante más de 6 meses y proporcionan un consentimiento informado por escrito para cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

La eficacia se evalúa basándose en la seguridad y tolerabilidad (efectos adversos, examen físico, peso corporal, temperatura corporal, pruebas clínicas de laboratorio, presión sanguínea, frecuencia cardíaca, electrocardiograma de 12 polos, tolerancia local) a las 12 semanas después de la inyección. La farmacocinética (en plasma y, en caso posible, en el fluido sinovial) y la farmacodinámica se evalúan también.

Se efectúa el seguimiento de los pacientes durante  $84 \pm 7$  días después de la administración de fármaco de estudio o placebo, con la opción de continuar en un estudio de observación de la seguridad a largo plazo sin estudio adicional de administración de fármaco para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo.