

DOMENIUL INVENȚIEI

Invenția se referă la compuși și utilizarea lor în tratamentul durerii neuropatice asociate cu neuropatia diabetică periferică (DPN).

BAZELE INVENȚIEI

Neuropatiile sunt boli sau anormalități ale sistemului nervos, care afectează mai mult de 20 de milioane de americani. Într-adevăr, în conformitate cu studii recente, se observă că durerea neuropată afectează aproximativ 1 din fiecare 10 adulți și povara economică pentru tratarea acestei dureri este în creștere.

Neuropatiile sunt asociate cu dezvoltarea durerii neuropate. Durerea neuropată poate avea loc ca rezultat al deteriorării sistemului nervos periferic sau central. Durerea neuropată periferică este cauzată de deteriorarea structurilor nervoase cum ar fi terminațiile nervoase periferice sau nociceptorii care devin extrem de sensibili la stimulare și care pot genera impulsuri în absența stimulării. Deteriorarea poate avea loc din multe motive, cum ar fi bolile cum ar fi diabetul (*adică*, DPN), tratamentele chimioterapeutice, precum și cancerul în stadii avansate, virusurile (*de exemplu*, herpes zoster sau HIV), și leziunile fizice (*de exemplu*, un accident sau intervenție chirurgicală).

Leziunea nervului periferic poate conduce la stări patologice caracterizate prin prezența durerii spontane continue, asociată adesea cu hiperalgezia (răspuns crescut la stimuli nocivi) și alodinia (durere indusă de un stimul nedureros). Hiperalgezia și alodinia au fost legate de sensibilitatea centrală, în care neuronii nociceptivi ai CNS afișează o excitabilitate crescută din cauza unui prag redus de stimulare, declanșat de intrarea persistentă sau leziunea periferică. Sensibilitatea centrală este implicată în generarea și întreținerea durerii neuropate asociate cu neuropatiile periferice.

Dintr-o perspectivă simptomatică, neuropatiile periferice pot cauza dureri ascuțite, dureri scurte, o senzație de arsură dureroasă sau de frig, parestezie, o pierdere a propriocepției, amorțeală, sau chiar o pierdere a senzației de durere.

Există în prezent în întreaga lume o necesitate pentru terapie suplimentară contra durerii, și durerea neuropată a evoluat într-o problemă majoră de sănătate în arii largi ale populației.

Tratamentul durerii neuropate este adesea încercat utilizând așa numitele analgezice neconvenționale cum ar fi antidepresivele precum duloxetină și amitriptilină, sau antiepileptice precum gabapentină sau pregabalină. Suplimentar, anestezicele topice, incluzând lidocaina, au fost utilizate pentru tratamentul și gestionarea durerii neuropate. În ciuda dovezilor contrare, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (NSAID-uri) sunt utilizate pe larg în gestionarea durerii neuropate. După o revizie a studiilor clinice recente totuși, nu a existat nici o indicație a oricărei reduceri semnificative a durerii cu NSAID-uri la pacienții cu durere neuropată (Moore și colab. Cochrane Database of Systematic Reviews (2015); 10: 1-25), fără nici un rezultat clinic care să arate o diferență semnificativă statistic între NSAID-uri și placebo. Biblioteca Cochrane a concluzionat că NSAID-urile nu ar trebui să fie recomandate pentru tratamentul durerii neuropate.

DPN este deteriorarea nervilor periferici cauzată de diabet, și reprezintă una dintre cele mai serioase complicații ale bolii. Aproximativ jumătate din toți oamenii cu diabet au unele forme de deteriorare a nervilor, cu hiperglicemia fiind o cauză principală a neuropatiei periferice în DPN. DPN poate afecta atât nervii mici cât și nervii mari, care protejează corpul uman prin trimiterea semnalelor despre durere și modificările de temperatură la creier, și care detectează atingerea, presiunea, și ajută la menținerea echilibrului. Instrucțiunile clinice recomandă alinarea durerii în neuropatiile diabetice dureroase prin utilizarea de antidepresive (*de exemplu*, duloxetină) și/sau de antiepileptice (*de exemplu*, gabapentină și pregabalină), precum și de opioide și de agenți topici cum ar fi capsaicina. Tratamentele curente pentru durere asociate cu DPN au eficacitate limitată și pot cauza efecte secundare semnificative.

Prin urmare, există o puternică necesitate pentru compuși care să trateze și/sau să prevină durerea asociată cu neuropatiile periferice, în particular DPN.

US2013/225529 divulgă fosfosulindac (PS-118) care prezintă efect antinociceptiv (analgezic) la un stimul termic acut la șoareci.

ZOCHODNE DOUGLAS W. ȘI COLAB: „The Influence of Sulindac on Experimental Streptozotocin-Induced Diabetic Neuropathy”, CANADIAN JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 21, nr. 3, 1 august 1994 (1994-08-01) divulgă faptul că sulindac poate fi un candidat pentru un studiu clinic al polineuropatiei diabetice umane.

REZUMATUL INVENȚIEI

Invenția este definită prin revendicările anexate. Orice subiect care nu se încadrează în domeniul de aplicare al revendicărilor este prevăzut numai în scopuri informaționale. Referirile la metodele de tratament din această descriere trebuie să fie interpretate ca referiri la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic).

Inventatorul a descoperit în mod surprinzător că fosfosulindacul (PS) este eficient în tratamentul și prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN.

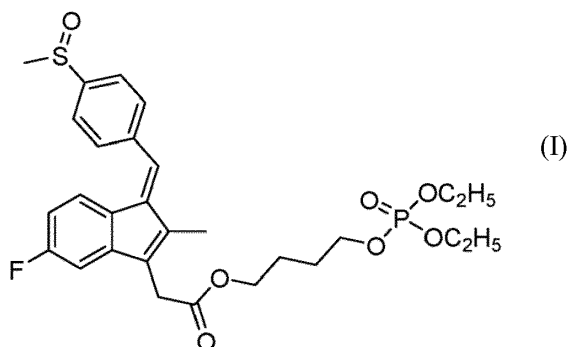
PS este un compus nesteroidian cu activitate antiinflamatorie. Totuși, spre deosebire de compusul său părinte, sulindacul NSAID, PS nu inhibă expresia COX-1 și COX-2 și astfel nu este un NSAID tipic. S-a arătat anterior că PS are proprietăți anticancer și antiinflamatorii prin inhibarea activării NF-κB și modificările în ramurile de semnalizare MAPK, precum și o activitate în tratarea artritei reumatoide în modelele inflamatorii pe șoareci prin supresia căilor de semnalizare proinflamatorii cheie (Mackenzie și colab. (2010) *Gastroenterology* 139(4): 1320-32 și Mattheolabakis și colab. (2013) *Pharm Res* 30(6): 1471-82). WO 2019/067919 sugerează o activitate antiinflamatorie a PS într-un model acut al bolii ochiului uscat (DED).

Mai mult, în acest model, PS este văzut ca restabilind sensibilitatea oculară suprimată în DED, sugerând un rol al PS în creșterea mai degrabă decât în reducerea nocicepției. Deși PS nu este un NSAID tipic cum s-a notat mai sus, el a demonstrat o activitate similară cu a NSAID-urilor când este administrat în ochii normali în modelul DED. Totuși, aceste observații nu reușesc să sugereze un rol pentru PS în tratamentul durerii neuropate asociate cu DPN. Mai mult, instrucțiunile clinice în domeniu recomandă evitarea utilizării de NSAID-uri pentru tratamentul tuturor tipurilor de durere neuropată, și astfel activitatea antiinflamatorie singură este considerată insuficientă din punct de vedere terapeutic.

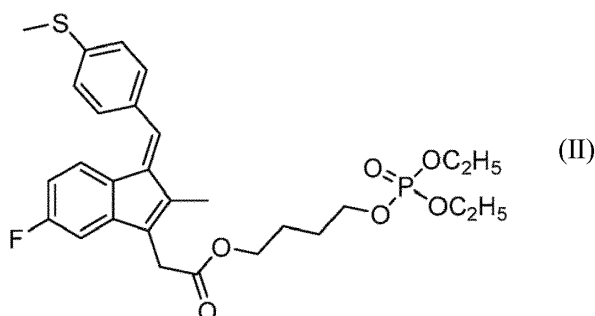
Totuși, prezentul inventator a considerat activitatea PS într-un model specific pe animale al durerii neuropate și a demonstrat o eficacitate terapeutică surprinzătoare, echivalentă cu cea a anestezicelor de blocare nervoasă care acționează direct, *de exemplu*, lidocaină și pregabalină. Modelele specifice pe animale sunt importante pe durata dezvoltării de terapii pentru tratarea durerii neuropate. Într-adevăr, dată fiind patogeniza durerii asociate cu neuropatia periferică, observațiile despre eficacitatea unui anumit compus într-un model de durere alternativ nu poate indica utilitatea acelui compus în tratarea durerii neuropate. În linie cu acest lucru, nu este posibilă extrapolarea utilizării medicamentelor eficiente din alte forme de durere neuropată în durerea neuropată de interes particular, chiar dacă sindromul clinic este similar. De exemplu, gabapentina prezintă eficacitate diferită în tratamentul diferitelor forme de durere neuropată. Corespunzător, modelul pe animale utilizat în testarea timpurie înainte de dezvoltarea clinică suplimentară, este crucial. Pe baza modelului specific pe animale al durerii neuropate DPN, observațiile de aici demonstrează o eficacitate fără precedent a PS în tratamentul și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN.

Prin urmare, într-un prim aspect, invenția furnizează PS pentru utilizare în tratarea și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN la un subiect.

În unele realizări, PS este forma sulfoxidă a PS. Prin urmare, PS poate avea formula I (PS-I):



În alte realizări, PS este forma sulfură a PS. Prin urmare, PS poate avea formula II (PS-II):



Aici, referirile la 'fosfosulindac' sau la 'PS' cuprind atât PS-I cât și PS-II. Este preferată forma sulfură a compusului. Compușii cu formulele I și II sunt descriși în brevetul S.U.A. nr. 8.236.820.

Cum s-a notat mai sus, leziunile nervoase asociate cu DPN pot conduce la supraactivarea căilor de semnalizare ale durerii conducând la sensibilizarea neuronilor periferici și/sau centrali, care afișează praguri de stimulare reduse. Corespunzător, subiecții care au DPN pot experimenta durerea ca o consecință a acestei sensibilizări, de exemplu, experimentând durerea indusă de un stimul nedureros (alodinie) sau experimentând durerea accentuată ca răspuns la un stimul nociv (hiperalgezie). Pe baza observațiilor de aici, PS poate avea un efect analgezic direct, de exemplu prin reducerea semnalizării neuronale implicate în senzația durerii. Mai mult, PS poate reduce durerea generată prin sensibilitatea periferică sau prin sensibilitatea centrală. Corespunzător, PS poate reduce sau preveni semnalizarea durerii care apare centralizat. PS poate reduce sau preveni semnalizarea durerii care apare în nervul sciatic. PS poate reduce sau preveni semnalizarea durerii care apare în ganglionul rădăcinii dorsale. Dat fiind că PS este prezentat ca urcând neuronii periferici către măduva spinării, PS poate reduce sau preveni semnalizarea durerii care apare în măduva spinării. În unele realizări, durerea neuropată este alodinia. Alodinia poate fi un răspuns la stimulii mecanici și/sau termici. În plus, în unele realizări, durerea neuropată este hiperalgezie.

PS poate fi formulat într-o compoziție farmaceutică pentru utilizare în invenție. În unele realizări, compoziția farmaceutică cuprinde PS și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. PS poate fi formulat pentru administrare topică, în particular pentru administrare topică la membrele superioare și inferioare ale unui subiect (*adică*, pentru a acoperi distribuția de ciorapi și mănuși).

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Figura 1 – schiță schematică a durerii neuropate asociate cu studiul tratamentului DPN. STZ este streptozotocină. PWT este testul pragului de retragere a lapei.

Figura 2 - efectul PS asupra durerii neuropate asociate cu DPN indusă de STZ, în comparație cu vehiculul.

Figura 3 - efectul sulindacului, lidocainei, și pregabalinei asupra durerii neuropate asociate cu DPN.

Figura 4 – schiță schematică a durerii neuropate asociate cu studiul de prevenire al DPN. STZ este streptozotocina. PWT este testul pragului de retragere a labei.

Figura 5 - efectul PS asupra prevenirii durerii neuropate asociate cu DPN. *, $p < 0,0001$ (STZ vs naivi); **, $p < 0,004$ (PS vs vehicul); ***, $p < 0,001$ (lidocaină vs vehicul).

Figura 6 – schiță schematică a metabolismului PS.

Figura 7 - biodistribuția PS în diferite țesuturi după administrarea topică. SN=nervul sciatic. DRG=ganglionul rădăcinii dorsale.

Figura 8 – biodistribuția metaboliților PS în diferite țesuturi după administrarea topică de PS. SN=nervul sciatic. DRG=ganglionul rădăcinii dorsale.

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

Definiții

Următoarele definiții de tipuri de dureri sunt în conformitate cu Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (IASP). „Durerea” este o experiență senzorială și emoțională neplăcută asociată cu, sau asemănătoare cu cea asociată cu, actuala sau potențiala deteriorare a țesutului. „Durerea neuropată” este cauzată de o leziune sau boală a sistemului nervos somatosenzorial. Durerea neuropată este o descriere clinică (și nu un diagnostic) care necesită o leziune demonstrabilă sau o boală care satisface criteriile de diagnostic neurologic stabilite. Pacienții cu durere neuropată pot experimenta una sau mai multe senzații descrise ca căldură, arsuri, pulsații, electrocutări, junghiuri, ascuțimi, crampe, dureri, furnicături, amorțeală, sau înțepături și împunsături. Termenul „leziune a sistemului nervos somatosenzorial” este utilizat în mod obișnuit când investigațiile de diagnostic (*de exemplu*, imagistică, neurofiziologie, biopsii, teste de laborator) dezvăluie o anormalitate sau când a existat o traumă evidentă. Termenul „boală a sistemului nervos somatosenzorial” este utilizat în mod obișnuit când cauza de bază a leziunii este cunoscută (*de exemplu*, accident vascular cerebral, vasculită, diabet zaharat, anomalie genetică). „Durerea neuropată periferică” este durerea cauzată de o leziune sau boală a sistemului nervos somatosenzorial periferic. „Durerea neuropată centrală” este durerea cauzată de o leziune sau boală a sistemului nervos somatosenzorial central. „Sensibilitatea centrală” se referă la responsivitatea crescută a neuronilor nociceptivi din sistemul nervos central la intrarea lor aferentă normală sau de subprag. „Sensibilitatea periferică” se referă la responsivitatea crescută și reducerea pragului neuronilor nociceptivi în periferie la stimularea domeniilor lor receptive. „Alodinia” este durerea datorată unor stimuli care în mod normal nu provoacă durere. „Hiperalgezia” este durerea crescută de la un stimul care în mod normal provoacă durere.

În general, termenul „boală” se referă la o stare de a fi, sau la starea de sănătate a unui pacient sau subiect capabil de a fi tratat utilizând invenția.

Termenul „cantitate eficientă terapeutică” se referă la acea cantitate dintr-un compus sau combinație de compuși cum s-a descris aici, care este suficientă pentru a efectua aplicația intenționată incluzând, dar fără a se limita la, tratarea și/sau prevenirea bolii.

„Excipient acceptabil farmaceutic” este intenționat să includă oricare și toți solvenții, mediile de dispersie, acoperirile, agenții antibacterieni și antifungici, agenții izotonici și pentru întârzierea absorbției, și ingredientele inerte incluse în compozițiile farmaceutice. Utilizarea de astfel de excipienți acceptabili farmaceutici pentru formularea ingredientelor active farmaceutice este bine cunoscută în domeniu. Cu excepția măsurii în care orice excipient convențional acceptabil farmaceutic este incompatibil cu PS, este avută în vedere utilizarea sa în compozițiile terapeutice invenției.

Utilizarea termenului „aproximativ” când se face referire la un număr este opțională, și înseamnă că numărul referit este o aproximație în cadrul variabilității experimentale tipice (sau în cadrul erorii experimentale statistice), și astfel numărul poate varia corespunzător.

Termenul „cuprinzând” cuprinde „incluzând” precum și „constând”, *de exemplu*, o compoziție „cuprinzând” X poate consta exclusiv din X sau poate include ceva suplimentar (*de exemplu*, X + Y).

Durerea asociată cu neuropatia periferică diabetică

Patologia care apare la pacienții diabetici, în particular hiperglicemia, poate cauza deteriorarea neuronilor conducând la neuropatie periferică și durere neuropată asociată. Durerea neuropată la acești pacienți se dezvoltă în timp și este adesea mai agravată la pacienții cu boală de lungă durată, și poate include durere înțepătoare, durere arzătoare, și/sau durere intensă. În unele realizări, invenția furnizează PS pentru utilizare în prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN la un subiect. În alte realizări, invenția furnizează PS pentru utilizare în tratarea durerii neuropate asociate cu DPN la un subiect. Deoarece DPN se dezvoltă la pacienții cu diabet în timp, un subiect poate experimenta agravarea durerii neuropate în timp și astfel subiectul ar beneficia de un analgezic care poate atât să trateze durerea neuropată în curs, cât și să prevină generarea unei dureri neuropate ulterioare. Prin urmare, în unele realizări, PS poate fi utilizat în tratamentul și prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN. În conformitate cu cele de mai sus, invenția furnizează PS pentru utilizare în tratamentul și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN.

Pe baza observațiilor de aici, PS are un efect analgezic direct asupra durerii neuropate asociate cu DPN. Durerea neuropată asociată cu DPN poate fi o durere înțepătoare, o durere arzătoare, și/sau o durere intensă. Un subiect cu DPN poate experimenta durere neuropată prezentă constant și simetric în membrele inferioare și superioare. În tratarea durerii neuropate asociate cu DPN, PS poate reduce sau elimina durerea neuropată. În tratarea durerii neuropate asociate cu DPN, PS poate reduce de asemenea sau elimina unul sau mai multe din simptomele senzoriale asociate cu DPN. În prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN, PS poate scădea incidența durerii neuropate. În prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN, PS poate de asemenea scădea incidența unuia sau mai multora dintre simptomele senzoriale asociate cu DPN.

Simptomele senzoriale ale DPN includ parestezie (*de exemplu*, amorțeală, furnicături, înțepături, sau formicări), senzații de arsură, sau senzații de electrocutare (*adică*, asemănătoare șocurilor electrice). DPN afectează uzual extremitățile cum ar fi labelle picioarelor, mâinile, picioarele, și brațele, unde fibrele nervoase sunt cele mai lungi și mai numeroase, și pacienții au adesea o distribuție 'ciorapi și mănuși'. Chiar dacă simptomele senzoriale experimentate de către un subiect cu DPN nu sunt considerate dureroase (sau nu ating un prag necesar pentru a fi considerat durere *per se*), PS poate fi utilizat pentru a reduce, elimina, sau scădea incidența oricăroră unul sau mai multe dintre simptomele senzoriale experimentate de către un subiect cu DPN, incluzându-le pe cele listate mai sus. PS poate fi utilizat pentru a reduce, elimina, sau scădea incidența distribuției ciorapi și mănuși la un subiect cu DPN.

Cum s-a notat mai sus, durerea neuropată asociată cu DPN poate fi o consecință a sensibilității centrale, conducând la alodinie și/sau hiperalgezie. PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența semnalizării neuronale implicată în senzația de durere la un subiect cu DPN. PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența durerii generate prin sensibilitatea periferică sau prin sensibilitatea centrală. Corespunzător, PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența semnalizării durerii care apare centralizat. PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența semnalizării durerii care apare în nervul sciatic. PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența semnalizării durerii care apare în ganglionul rădăcinii dorsale. Având în vedere că se arată că PS urcă neuronii periferici către măduva spinării, PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența semnalizării durerii care apare în măduva spinării. Durerea neuropată la un subiect cu DPN poate fi alodinie (*de exemplu*, alodinie mecanică sau termică). Suplimentar sau alternativ, durerea neuropată la un subiect cu DPN poate fi hiperalgezie.

Durerea neuropată la un pacient cu DPN poate fi măsurată pe o scală analogă vizuală a durerii sau utilizând orice altă metodă adecvată în domeniu.

Compoziții farmaceutice

PS pentru utilizare în invenție poate fi formulat într-o compoziție farmaceutică adecvată pentru administrare la subiecții cu DPN. Compozițiile farmaceutice sunt de obicei formulate pentru a furniza o cantitate eficientă terapeutic de PS și pot cuprinde suplimentar un excipient acceptabil farmaceutic.

Durerea neuropată asociată cu DPN poate avea loc în diferite locuri pe corp. Totuși, cum s-a evidențiat mai sus, DPN tinde să afecteze nervii periferici din membrele superioare și inferioare, și astfel extremitățile, explicând distribuția 'ciorapi și mănuși' experimentată de către acești pacienți. Prin urmare, o compoziție farmaceutică în special utilă care cuprinde PS este una care poate fi aplicată direct la locațiile periferice care experimentează durerea neuropată, de exemplu membrele superioare și inferioare ale subiectului. În plus, compoziția farmaceutică cuprinzând PS poate fi aplicată acelor locații care experimentează unul sau mai multe simptome senzoriale ale DPN. Corespunzător, compoziția farmaceutică cuprinzând PS poate fi formulată pentru administrare topică. În particular, compoziția farmaceutică cuprinzând PS poate fi formulată pentru administrare dermală, în particular pe pielea membrelor superioare și/sau inferioare ale subiectului.

În unele realizări, compoziția farmaceutică cuprinzând PS poate fi formulată ca semisolid sau lichid. Prin urmare, compoziția farmaceutică cuprinzând PS poate fi formulată ca cremă, gel (*de exemplu*, un hidrogel), loțiune, unguent, spumă, și/sau pulverizator. Aceste compoziții diferă în concentrațiile lor relative de uleiuri și apă, care determină ca compozițiile să aibă densități diferite. Alterarea densității formulării este o modalitate în care expunerea zonei afectate la compoziția farmaceutică poate fi controlată. De exemplu, o formulare mai puțin densă, care necesită masare până când ea a fost absorbită, poate conduce la un timp de expunere mai scurt. Alternativ, o formulare mai densă, care nu este absorbită cu ușurință, poate permite expunerea prelungită a zonei la compoziția farmaceutică. O persoană calificată este conștientă de formularea compozițiilor farmaceutice topice, astfel încât să modifice expunerea relativă a zonei la ingredientul farmaceutic activ.

În alte realizări, compoziția farmaceutică cuprinzând PS poate fi formulată ca plasture care poate fi aplicat pe piele. Plasturele poate fi fabricat într-un astfel de mod încât să asigure eliberare controlată a PS în zona afectată.

Formulările adecvate pentru administrare topică și excipienții acceptabili farmaceutic adecvați sunt bine cunoscute în domeniu. Exemple de formulări pentru administrarea topică sunt furnizate în WO 2019/067919.

În unele realizări, formularea de PS adecvată pentru administrare topică poate cuprinde PS la o concentrație de la aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 15% g/g din compoziția farmaceutică. Corespunzător, PS poate fi la o concentrație de 15%, 14,5%, 14%, 13,5%, 13%, 12,5%, 12%, 11,5%, 11%, 10,5%, 10%, 9,5%, 9%, 8,5%, 8%, 7,5%, 7%, 6,5%, 6%, 5,5%, 5%, 4,5%, 4%, 3,5%, 3%, 2,5%, 2%, 1,5%, 1%, sau 0,5% g/g din compoziția farmaceutică. Ca un exemplu ilustrativ, când este formulată ca cremă topică, PS poate fi la o concentrație mai mică sau egală cu 8% g/g din compoziția farmaceutică, de exemplu de aproximativ 5% g/g din compoziția farmaceutică, în particular de aproximativ 3% g/g din compoziția farmaceutică. Ca exemplu ilustrativ suplimentar, când este formulată ca gel, PS poate fi la o concentrație mai mică sau egală cu 8% g/g din compoziția farmaceutică, de exemplu mai mică sau egală cu 5% g/g din compoziția farmaceutică, în particular mai mică sau egală cu 3% g/g din compoziția farmaceutică, de exemplu de aproximativ 2% sau de aproximativ 1% g/g din compoziția farmaceutică. În anumite formulări, de exemplu când sunt formulate ca hidrogel sau ca un unguent, PS poate fi la o concentrație de 5% g/g din compoziția farmaceutică.

O singură aplicare pe ambele mâini (*adică*, mănușile) poate necesita mai puțin de aproximativ 5 ml de compoziție farmaceutică, de exemplu aproximativ 3 ml de compoziție farmaceutică (*adică*, aproximativ 1,5 ml de compoziție farmaceutică pe mână). O singură aplicare pe labele ambelor picioare (*adică*, ciorapii) poate necesita mai puțin de aproximativ 6 ml de compoziție farmaceutică, de exemplu aproximativ 4 ml de compoziție farmaceutică (*adică*, aproximativ 2 ml de compoziție farmaceutică pe laba unui picior).

Compoziția farmaceutică cuprinzând PS poate fi formulată alternativ pentru orice altă formă de administrare adecvată pentru tratarea și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN. De exemplu, compoziția poate fi formulată pentru administrare transdermală sau injecție, de exemplu injecție subcutanată.

Regimuri de dozare

Regimurile de dozare adecvate pentru PS pentru tratarea și/sau prevenirea DPN vor depinde de astfel de variabile ca tipul și măsura progresului durerii (*de exemplu*, după cum s-a determinat prin ghidul „Scara durerii” de la Organizația Mondială a Sănătății), severitatea durerii (*de exemplu*, acută, subacută, sau cronică), vârsta, greutate, și afecțiunea generală a pacientului particular, formularea unui excipient, calea de administrare, și raționamentul medicului curant.

Pentru administrare topică, PS poate fi administrat pentru a acoperi una sau mai multe arii afectate, de exemplu membrele superioare și inferioare ale subiectului. În unele realizări, aproximativ 0,01 până la aproximativ 5 g de PS pot fi administrați la zona afectată. Față de dimensiunea zonei afectate, PS poate fi administrat la aproximativ 0,005-0,25 g/10cm² ai zonei afectate. Prin urmare, PS poate fi administrat la aproximativ 0,005 g/10cm², 0,01 g/10cm², 0,05 g/10cm², 0,1 g/10 cm², 0,15 g/10cm², 0,2 g/10cm² sau 0,25 g/10cm² ai zonei afectate.

PS pentru utilizare în administrare topică poate fi aplicat în unele cazuri și apoi îndepărtat din zona afectată (*de exemplu*, prin spălare) înainte de reaplicare. În unele cazuri PS este spălat după o anumită perioadă de timp. Alternativ, deoarece efectul analgezic se poate reduce în timp și reaplicarea poate fi necesară, în unele cazuri PS nu este spălat și în schimb, PS este simplu reaplicat pe zona afectată după trecerea perioadei de dozare adecvate. De exemplu, PS poate fi aplicat la zona afectată și lăsat pe zona afectată (înainte de îndepărtare sau reaplicare) între aproximativ 0,5 ore și aproximativ 5 ore. Corespunzător, PS poate fi aplicat topic și lăsat pe zona afectată (înainte de îndepărtare sau reaplicare) timp de aproximativ 0,5 ore, timp de aproximativ 1 oră, timp de aproximativ 2 ore, timp de aproximativ 3 ore, timp de aproximativ 4 ore, sau timp de aproximativ 5 ore.

Deoarece durerea neuropată asociată cu DPN este cronică, este necesară repetarea administrării topice a PS. Corespunzător, PS poate fi aplicat topic 1 până la de 4 ori pe zi. Prin urmare, PS poate fi aplicat o dată pe zi, de două ori pe zi, de trei ori pe zi, sau de patru ori pe zi. Cu anumite formulări de PS, de exemplu un hidrogel sau un unguent cu o concentrație a PS de aproximativ 5% g/g din compoziția farmaceutică, formularea poate fi aplicată topic de trei ori pe zi. În cazurile mai severe, o aplicare suplimentară a PS poate fi aplicată la aproximativ 0,5 ore după fiecare aplicare.

PS poate avea un efect analgezic de lungă durată și astfel poate fi administrat mai puțin frecvent. De exemplu, PS poate fi administrat topic mai puțin de o dată pe zi, de exemplu o dată în fiecare altă zi. Într-adevăr, pentru acei pacienți care experimentează analgezie pe termen lung, cu o singură administrare, PS poate fi administrat topic mai puțin de o dată pe săptămână, de exemplu o dată la două săptămâni.

Pentru administrarea topică a unora din compozițiile farmaceutice, este util să se acopere zona afectată, de exemplu cu o acoperire (*de exemplu*, o folie de plastic sau film), după ce compoziția farmaceutică a fost aplicată, de exemplu pentru a asigura că, cantitatea adecvată de compoziție poate fi aplicată pe o perioadă de timp adecvată. Prin urmare, după aplicarea topică a PS, zona afectată poate fi acoperită.

În unele realizări, PS poate fi administrat topic sub forma unui plasure, de exemplu un plasure medicament. Utilizarea unui plasure poate permite ca intervalul de dozare și/sau frecvența de dozare să fie reduse, de exemplu din cauza plasurelui care asigură eliberarea controlată a PS. Corespunzător, plasurele poate fi aplicat pe zona afectată o dată pe zi, mai puțin de două ori pe zi, mai puțin de trei ori pe zi, sau mai puțin de patru ori pe zi.

Administrarea PS poate continua atâta timp cât este necesar. De exemplu, PS poate fi administrat timp de mai mult de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 28, 56, sau 84 zile. Cum s-a notat mai sus, PS poate fi administrat cronic pe o bază în desfășurare pentru tratamentul efectelor cronice, de exemplu timp de cel puțin 3 luni. Corespunzător, în unele cazuri, dozarea continuă este obținută și menținută atâta timp cât este necesar. PS poate fi administrat intermitent în conformitate cu recurența durerii neuropate și/sau simptomele senzoriale asociate.

PS poate fi utilizat pentru tratamentul și/sau prevenirea DPN la mamifere. De exemplu subiectul poate fi un om.

Cum s-a notat mai sus, PS poate fi formulat într-o compoziție farmaceutică adecvată pentru administrare la subiecții cu DPN. Corespunzător, PS poate fi administrat în conformitate cu regimurile de dozare de mai sus într-o compoziție farmaceutică adecvată.

O persoană având calificare obișnuită în domeniu, înțelege că, în anumite realizări, dozajele unor astfel de compuși pot fi ajustate depinzând de mamiferul care urmează să fie tratat. De exemplu, tratamentul șobolanilor este descris aici și astfel de dozaje pot sau nu pot fi revizuite după administrarea PS la un om. Totuși, o persoană având calificare obișnuită în domeniu poate, dacă este necesar, să convertească dozajele de aici cum s-a stabilit în Ghidul pentru Industrie: Estimarea Dozei Maxime Inițiale Sigure în Studiile Clinice Inițiale pentru Terapeuți la Voluntarii Sănătoși Adulți, Departmentul de Sănătate și Servicii Umane al S.U.A., Administrarea Alimentelor și Medicamentelor, Centrul pentru Evaluarea și Cercetarea Medicamentelor (CDER), iulie 2005. O doză echivalentă umană (HED) poate fi determinată dintr-o doză animală, doza animală putând fi multiplicată cu următorii factori de conversie, pentru a furniza unități în mg/kg: șoarece = 0,08, hamster = 0,13, șobolan = 0,16, dihor = 0,19, cobai = 0,22, iepure = 0,32, câine = 0,54, maimuță = 0,32, marmoset = 0,16, maimuță veveriță = 0,19, babuin = 0,54, micro-porc = 0,73, și mini-porc = 0,95.

Forme acceptabile farmaceutic de PS

Compoziția farmaceutică cuprinzând PS poate conține o formă acceptabilă farmaceutic de PS. Forma acceptabilă farmaceutic poate fi un solvat.

Solvați

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „solvat” se referă la un compus care include în plus o cantitate stoichiometrică sau nestoichiometrică de solvent legată de către forțe intermoleculare necovalente. Unde solventul este apa, solvatul este un hidrat. Forma acceptabilă farmaceutic a PS poate include un solvat al PS, de exemplu un solvat al PS-I și/sau PS-II. În unele realizări, solvatul include cel puțin 1 moleculă de solvent. În unele realizări, solvatul include mai puțin de 1 moleculă de solvent. În unele realizări, solvatul este un hidrat.

Izotopi

Forma acceptabilă farmaceutic a PS poate include un derivat marcat izotopic al PS-I. Forma acceptabilă farmaceutic a PS poate include un derivat marcat izotopic al PS-II. Un derivat marcat izotopic este un compus care este identic cu PS, cu excepția faptului că, unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom având o masă atomică sau număr de masă diferite de masa atomică sau numărul de masă găsite uzual în natură. În unele realizări, derivatul marcat izotopic al PS include unul sau mai mulți izotopi de hidrogen, carbon, oxigen, fosfor, și fluor. În unele realizări, derivatul marcat izotopic al PS include unul sau mai mulți izotopi ai ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , și respectiv ^{18}F . În unele realizări, derivatul marcat izotopic al PS include unul sau mai mulți izotopi ai ^2H (de exemplu, deuteriu). În unele realizări, derivatul marcat izotopic al PS include unul sau mai mulți izotopi de ^3H (de exemplu, tritiu). În unele realizări, derivatul marcat izotopic al PS include unul sau mai mulți izotopi de ^{14}C .

Activitatea PS demonstrată aici ar fi partajată de formele acceptabile farmaceutic ale acestuia. Prin urmare, prezenta invenție furnizează forme acceptabile farmaceutic de PS pentru utilizare în invenție.

EXEMPLE

Realizările cuprinse aici sunt acum descrise cu referire la următoarele exemple. Exemplele care nu divulgă compușii revendicați în prezent, sunt exemple de referință.

Exemplul 1: Efectul PS pe un model de șobolan al DPN

DPN a fost indusă prin creșterea indusă chimic în glucoza din sânge la șobolani, utilizând streptozotocina (STZ). Acesta este un model bine stabilit pentru DPN (vezi Morrow, Current Protocols in Neuroscience (2004); 29(1): 1-11), în care STZ, un extract de antibiotic din *Streptomyces acromogenes*, deteriorează selectiv celulele β ale pancreasului. După cum s-a

demonstrat, PS este eficient în tratamentul DPN în care tratamentul începe după ce neuropatia este stabilită.

Metode

Șobolanii Sprague-Dawley au fost înfometați timp de 4-6 ore înainte de a fi injectați intraperitoneal cu 45 mg/kg STZ. Acest lucru a fost efectuat pentru toate grupurile experimentale, cu excepția grupului naiv. Pentru a preveni moartea hipoglicemică, șobolanii au primit 10% apă cu zaharoză ca singură sursă de apă pentru primele 48 de ore după injecție. Pentru a asigura că numai acei șobolani considerați diabetici (*adică*, având niveluri de glucoză plasmatică în stare de neînfrumetare de >250 mg/dL) au fost incluși în studiu, glucoza din sânge a fost măsurată la 72 de ore după injectarea cu STZ.

La patru săptămâni după injectarea cu STZ, șobolanii au fost randomizați în grupurile de tratament, așa cum se arată în Figura 3. Această întârziere între injectarea cu STZ și tratament permite stabilirea durerii cronice (alodinie) asociate cu sensibilizarea periferică și centrală. PS (ca un hidrogel 8%) sau controlul cu vehicul au fost administrate topic ambelor labe din spate ale șobolanilor de 3 ori pe zi timp de 3 săptămâni începând cu săptămână 4 după injectarea cu STZ. Hidrogelul de sulindac 0,7% a fost aplicat de 3 ori pe zi timp de 1 săptămână - aceasta este cea mai mare concentrație sigură de sulindac pentru aceste animale. S-a aplicat cremă de lidocaină 5% (un control pozitiv) numai o dată la ambele labe din spate ale șobolanilor cu 30 de minute înainte de măsurarea PWT. În final, un control pozitiv suplimentar, pregabalina (la 10 mg/kg) sau vehiculul acesteia a fost administrat oral numai o dată, cu o oră înainte de măsurarea PWT.

Șobolanii au fost împărțiți în 8 grupuri de studiu, cu cei din grupurile experimentale (1-4) având o greutate corporală medie de aproximativ 225 g, și cei din grupurile de control (5-8) având o greutate corporală medie de aproximativ 335 g, după cum urmează:

1. Grup 1: șobolani naivi (n = 5)
2. Grup 2: numai STZ (n = 6)
3. Grup 3: STZ plus vehicul (n = 6)
4. Grup 4: STZ plus PS (hidrogel 8%) (n = 7)
5. Grup 5: STZ plus vehicul oral (n = 8)
6. Grup 6: STZ plus hidrogel de sulindac 0,7% (n = 7)
7. Grup 7: STZ plus cremă de lidocaină 5% (n = 8)
8. Grup 8: STZ plus pregabalină (10mg/kg) (n = 7)

Pentru a determina rezultatul tratamentului, alodinia mecanică a fost măsurată utilizând bine stabilita metodă a filementelor von Frey. În particular, a fost utilizată o metodă sus-jos simplificată pentru estimarea pragului de retragere al labei (PWT) utilizând filamentele von Frey (cum s-a descris în Bonin și colab., Molecular Pain (2014); 10(26):1-10)). Rezultatele testului PWT sunt exprimate ca forță aplicată (gm). Testul PWT a fost efectuat în săptămânile 4, 5, și 7, depinzând de protocolul de administrare, cu prima măsurare fiind linia de bază (*adică*, demonstrând eficacitatea STZ în stabilizarea DPN). Măsurătorile din săptămânile 5 și 7 au fost efectuate la 30 de minute după ultimul tratament cu sulindac sau respectiv cu PS. Pentru completitudine, diferența între greutatea corporale medii ale șobolanilor în grupurile experimentale și de control nu impactivează abilitatea de a compara rezultatele din aceste grupuri (*adică*, șobolanii au fost obținuți simplu din diferite loturi și răspund în același mod la procedura experimentală).

Figura 1 furnizează o schiță a studiului.

Rezultate

Cum s-a afișat în Figura 2, administrarea de STZ a condus la o scădere semnificativă în PWT ($p < 0,02$ vs șobolani naivi) la 4 săptămâni după administrare. Prin urmare, modelul a stabilit durerea asociată cu DPN, după cum era de așteptat. Administrarea suplimentară a vehiculului nu a avut efect

semnificativ asupra PWT în comparație cu, numai cu STZ, cu reducerea în PWT față de șobolanii naivi similară cu STZ singur. Totuși, administrarea de PS a obținut o creștere semnificativă în PWT în comparație cu vehiculul și STZ ($p<0,04$ și respectiv $p<0,01$), aducând PWT înapoi până la pragul observat la șobolanii naivi ($p<0,01$). Valorile, corespunzătoare Figurii 2, sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1 - PWT în primele 4 grupuri de studiu

Grupuri	PWT, gm <i>Medie ± SEM</i>	Valori p
Naivi	22,4 ± 2,24	
Numai STZ	15,7 ± 0,84	* $p<0,02$ vs naivi
STZ + vehicul	15,8 ± 2,33	NS vs numai STZ * $p<0,01$ vs naivi
STZ + PS	22,5 ± 2,20	NS vs naivi * $p<0,04$ vs vehicul * $p<0,01$ vs numai STZ

Mai mult, cum s-a afișat în Figura 3, administrarea fie de vehicul sau fie de sulindac nu a reușit să suprimă reducerea PWT cauzată de STZ (sulindacul nu a fost diferit semnificativ de vehicul). Totuși, ambele, lidocaina și pregabalina au obținut o creștere semnificativă în PWT în comparație cu vehiculul ($p<0,03$ și respectiv $p<0,009$). Valorile, corespunzătoare Figurii 3, sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 2 - PWT în secunde 4 grupuri de studiu

Grupuri	PWT, gm <i>Medie ± SEM</i>	Valori p
STZ + vehicul oral	20,8 ± 1,5	
STZ + sulindac	23,2 ± 2,6	NS vs vehicul
STZ + lidocaină	26,0 ± 1,8	* $p<0,03$ vs vehicul
STZ + pregabalină	27,3 ± 1,7	** $p<0,009$ vs vehicul

Concluzii

Administrarea topică a PS este eficientă în normalizarea durerii neuropate indusă de diabet în unul dintre cele mai fiabile modele pe animale ale bolii. Într-adevăr, PS a crescut semnificativ PWT la șobolanii care afișează durere neuropată cauzată de STZ. Prin urmare, PS tratează durerea neuropată asociată cu DPN.

În timp ce PS a fost eficient, impresionant, 'părintele' său nefosforilat, sulindac (un NSAID tipic) nu a reușit să obțină o salvare în PWT pe modelul pe șobolan și astfel nu a reușit să trateze durerea asociată cu DPN. Aceasta a fost situația chiar dacă sulindacul a fost administrat la o doză maximă netoxică și în aceeași manieră și formulare ca PS. Controalele pozitive, lidocaina și pregabalina, cunoscute ca având situsuri centrale de acțiune în analgezie, au demonstrat o reducere semnificativă în durerea asociată cu DPN, după cum s-a așteptat. Prin urmare, eficacitatea observată pentru PS administrat local este mai similară cu controalele pozitive care acționează centralizat decât cu compusul său părinte strâns înrudit.

Corespunzător, PS este distinct mecanicistic de părintele său NSAID și poate acționa într-o manieră mai similară cu cea a agenților care acționează centralizat. Aceste observații servesc pentru a demonstra potențialul PS în durerea neuropată stabilită asociată cu DPN.

Exemplul 2: Efectul PS în prevenirea durerii neuropate într-un model pe șobolan de DPN

DPN a fost indusă prin creșterea indusă chimic în glucoza din sânge la șobolani, utilizând streptozotocină (STZ). Pentru a stabili un model de prevenție, STZ a fost administrat (în ziua 0) după începerea tratamentului cu PS (sulindac sau vehicul) în ziua -2. După cum s-a demonstrat, spre deosebire de sulindac, PS este eficient în prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN.

Metode

Modelul pe animale corespunde cu cel utilizat pentru Exemplul 1, dar utilizând un protocol de prevenție. Ca în Exemplul 1, măsurarea rezultatului, care determină efectul tratamentului asupra prevenirii alodiniei mecanice, a fost testul PWT, care utilizează filementele von Frey. Măsurătorile au fost luate în ziua -3, înaintea tratamentului sau inducerii durerii neuropate asociate cu DPN, și din nou la sfârșitul perioadei de studiu (ziua 28).

Șobolanii au fost randomizați în grupurile de tratament după cum urmează, toți având o greutate corporală medie de aproximativ 225 g.

1. Grup 1: șobolani naivi (n=6)
2. Grup 2: numai STZ (n=8)
3. Grup 3: STZ plus vehicul (n=8)
4. Grup 4: STZ plus 8% PS (n=8)
5. Grup 5: STZ plus 0,7% sulindac (n=8)
6. Grup 6: STZ plus 5% crema de lidocaină (n=8)

Fiecare grup de tratament a fost supus la o evaluare PWT în ziua -3 pentru a determina linia de bază a alodiniei mecanice. Ulterior, depinzând de grupul de tratament, șobolanii au început un regim de tratament cu PS (hidrogel 8%), sulindac (hidrogel 0,7%) sau vehicul, aplicat topic la ambele labe din spate ale șobolanilor de trei ori pe zi din ziua -2 și a continuat până în ziua 28. Pentru acei șobolani din grupul de tratament cu lidocaină, crema de lidocaină a fost aplicată numai o dată pe ambele labe din spate ale șobolanilor cu 30 min înainte de măsurarea PWT finală în ziua 28. În ziua 0, durerea neuropată asociată cu DPN a fost indusă cu administrarea de STZ, și glucoza în sânge a fost verificată în ziua 3. La patru săptămâni după administrarea de STZ, pentru a furniza suficient timp pentru a permite dezvoltarea durerii neuropate asociate cu DPN (manifestată ca alodinie mecanică) (vezi grupul numai cu STZ din Figura 5), șobolanii au fost supuși la testul pragului de retragere al labeli.

Figura 4 furnizează o schemă a studiului.

Rezultate

Cum s-a afișat în Figura 5, administrarea de STZ a condus la o scădere semnificativă în PWT ($p < 0,0001$ vs șobolani naivi) la 4 săptămâni după administrare. Prin urmare, modelul a stabilit durerea neuropată asociată cu DPN, cum s-a obținut de asemenea în Exemplul 1. Administrarea suplimentară de vehicul nu a avut un efect semnificativ asupra PWT în comparație cu numai cu STZ. Totuși, administrarea de PS a obținut o creștere semnificativă în PWT în comparație cu vehiculul ($p < 0,004$), aducând PWT înapoi până la pragul observat la șobolanii naivi. Efectul PS asupra PWT a corespuns cu cel obținut utilizând lidocaină, care a crescut semnificativ PWT în comparație cu vehiculul ($p < 0,001$). Totuși, administrarea sulindacului nu a prezentat nici un efect semnificativ asupra PWT în comparație cu vehiculul. Într-adevăr, PS a prezentat un efect semnificativ asupra PWT în comparație cu efectul obținut cu sulindac.

Valorile, corespunzătoare cu Figura 5, sunt furnizate în Tabelul 3.

Tabelul 3 - PWT în experimentul de prevenție al durerii neuropate

Grupuri	von Frey, gm <i>medie</i> ± SEM	Valori p
Naivi	33,2 ± 1,8	
STZ	21,8 ± 1,6	$p < 0,0001$ vs naivi

Grupuri	von Frey, gm medie $\pm$ SEM	Valori p
STZ + vehicul	25,2 $\pm$ 2,3	NS vs STZ
STZ + PS	33,1 $\pm$ 1,6	p<0,004 vs vehicul:
		p<0,02 vs sulindac
STZ + sulindac	27,7 $\pm$ 1,4	NS vs vehicul
STZ + lidocaină	34,3 $\pm$ 1,6	p<0,001 vs vehicul
		p< 0,005 vs sulindac

Concluzii

Similar cu observațiile cu privire la experimentul de tratament din Exemplul 1, administrarea topică de PS este eficientă în prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN, așa cum se arată prin creșterea semnificativă în PWT la acei șobolani cărora li s-a administrat profilactic PS.

Spre deosebire de PS, sulindacul (dozat din nou la doza sa maximă netoxică și într-un regim și frecvență corespunzătoare celor utilizate pentru PS) nu a reușit să prevină durerea neuropată asociată cu DPN. Controlul pozitiv, lidocaina, cunoscută ca având un situs de acțiune centralizat în analgezie, a prevenit eficient durerea neuropată asociată cu DPN, obținând o normalizare similară a PWT cu cea obținută cu PS. Prin urmare, eficacitatea profilactică observată pentru PS administrat local este mai similară cu cea a controlului pozitiv care acționează centralizat decât cu cea a compusului său părinte strâns înrudit, sulindac.

Corespunzător, susținând observațiile din Exemplul 1, acest experiment confirmă că PS este distinct mecanicistic de părintele său NSAID chiar și în cadrul profilactic, demonstrând eficacitate terapeutică similară cu a lidocainei care acționează centralizat. Aceste observații servesc pentru a confirma potențialul PS în prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN.

Exemplul 3: Farmacocinetici și biodistribuția PS

Data fiind abilitatea PS de a trata și preveni durere neuropată asociată cu DPN, în particular cu eficacitate corespunzătoare cu cea a agenților care acționează centralizat (*de exemplu*, pregabalină și lidocaină), a fost investigat locul de acțiune al PS. În ciuda faptului că este administrat topic, s-a descoperit că PS traversează nervii de la periferie către măduva spinării.

Metode

Unguentul 8% PS a fost aplicat topic la fiecare labă din spate (50 μ l per labă) cu masare ușoară. La 0,5, 1, 3, 5, 12, 18, și 24 ore, șoarecii (n =4-5 șoareci/moment de timp) au fost eutanasiați cu inhalare de CO₂. Sângele a fost extras imediat după moarte. Țesuturile, incluzând pielea labelor, mușchii labelor, mușchii piciorului, nervul sciatic și DRG lombar bilateral au fost disecate repede, congelate imediat în azot lichid și depozitate la -80°C până când au fost analizate.

Cum s-a descris anterior (Wen și colab., Int J Pharm (2019); 557:273-279), fiecare mostră de plasmă a fost amestecată cu un volum dublu de acetonitril și centrifugată la 13.200 rpm timp de 15 min. Mostrele de țesut au fost cântărite, s-a adăugat ddH₂O (100-300 μ L, depinzând de greutatea țesutului) și ele au fost omogenizate. După adăugarea de acetonitril (de două ori volumul omogenatului), amestecul a fost sonicat timp de 10 min, centrifugat la 13.200 rpm timp de 15 min, și analizat prin HPLC, așa cum s-a raportat (Wen și colab., 2019). Limita de cuantificare este de 0,1 μ M pentru PS și de 0,05 μ M pentru sulindac, sulfonă de sulindac, sulfură de sulindac și derivații lor glucuronidați.

Rezultate

PS poate fi metabolizat rapid în câțiva metaboliți atât *in vitro* cât și *in vivo* care includ sulfură de PS, sulfonă de PS, sulindac, sulfură de sulindac și sulfonă de sulindac (Figura 6). Glucuronidele de sulindac și metaboliții acestora, care se formează în principal în ficat, au fost de asemenea identificate. Deoarece metabolismul și PK/biodistribuția PS variază depinzând de calea sa de

administrare, au fost studiate ambele la șoarecii normali în care PS a fost administrat topic la labele lor din spate, cu o atenție deosebită la nervul sciatic și ganglionul rădăcinii dorsale (DRG) care sunt afectate în DPN.

Așa cum se arată în Figura 7 și Tabelul 4, PS a fost detectat în pielea labei, locul aplicării sale, mușchii de sub piele, mușchiul piciorului, nervul sciatic, și DRG. După cum era de așteptat (Xie și colab., Br J Pharmacol (2012a); 165:2152-2166), PS nu a fost detectat în circulația sistemică.

Concentrația de PS a scăzut progresiv de la piele la DRG-urile sale cel mai distante, evidențiată de respectivele valori atât ale C_{max} (de la $194,7 \pm 5,3 \mu\text{M}$ până la $0,3 \pm 0,1 \mu\text{M}$) cât și ale AUC_{0-24h} (de la $1,609,8 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ până la $4,5 \mu\text{M}\cdot\text{h}$). T_{max} a PS a fost aceeași în toate țesuturile (0,5 ore) cu excepția DRG-ului care a prezentat un T_{max} prelungit (18 ore), reflectând probabil maniera în care PS îl atinge, cum s-a discutat mai jos. O altă caracteristică interesantă este diferența în $t_{1/2}$ a pielii și mușchilor, care este într-un interval relativ îngust (11,4 - 20,6 ore), în contrast cu valoarea mult prelungită de 57,4 ore în nervul sciatic și posibila valoare chiar mai prelungită în DRG, care ar putea să nu fie determinată cu o precizie rezonabilă.

Aceste diferențe au indicat o capacitate metabolică diferită cu privire la PS între nerv și piele și mușchi.

Tabelul 4 – Parametrii PK ai PS în țesutul de șoarece și sângele periferic al șoarecilor normali

Țesut	C_{max} , μM medie $\pm$ SEM	T_{max} , h	$T_{1/2}$, h	AUC_{0-24h} , $\mu\text{M}\cdot\text{h}$
Pielea labei	$194,7 \pm 5,3$	0,5	16,1	1,609,8
Mușchiul labei	$101,7 \pm 4,6$	0,5	11,4	411,2
Mușchiul piciorului	$35,0 \pm 3,6$	0,5	20,6	171,6
SN	$0,9 \pm 0,1$	0,5	57,4	12,0
DRG	$0,3 \pm 0,1$	18	*	4,5
Sânge	**	**	**	**

*, nu poate fi determinată. **, nu poate fi calculat deoarece PS intact nu a fost detectabil. N=4-5 șoareci/moment de timp.

Numai trei metaboliți ai PS au fost detectați: sulindac, sulfonă de sulindac, și sulfură de sulindac, (Figura 8 și Tabelul 5). Nici un produs glucuronidat nu a fost detectat. Sulindacul a fost metabolitul dominant cantitativ, cu nivelurile de sulfură de sulindac și sulfonă de sulindac fiind <20% din cele de sulindac. Nivelurile de sulindac au fost în jur de 25% din cele de PS în toate țesuturile cu excepția nervului sciatic (mai ridicat) și DRG (egal).

Tabelul 5 – Parametrii PK ai sulindacului în țesutul de șoarece și sângele periferic al șoarecilor normali

Țesut	C_{max} , μM medie $\pm$ SEM	T_{max} , h	$T_{1/2}$, h	AUC_{0-24h} , $\mu\text{M}\cdot\text{h}$
Pielea labei	$47,4 \pm 3,8$	0,5	47,4	516,6
Mușchii labei	$27,5 \pm 3,3$	0,5	7,9	238,6
Mușchii piciorului	$8,4 \pm 2,1$	0,5	8,2	71,8
SN	$1,4 \pm 0,3$	0,5	12,3	22,3
DRG	$0,3 \pm 0,1$	12	*	1,6
Sânge	$3,1 \pm 0,5$	1	6,2	21,2

*, nu poate fi determinat. N =4-5 șoareci/moment de timp.

Prezența de PS chiar în cantități mici în nervul sciatic ($C_{\max}=0,9 \pm 0,1 \mu\text{M}$; $\text{AUC}_{0-24\text{h}}=12,0 \mu\text{M}\cdot\text{h}$) și DRG ($C_{\max}=0,3 \pm 0,1 \mu\text{M}$; $\text{AUC}_{0-24\text{h}}=4,5 \mu\text{M}\cdot\text{h}$) este de interes particular, deoarece ambele sunt ținte ale durerii neuropate asociate cu DPN. Absența PS în circulație, $T_{\max}$ foarte ridicat al DRG în comparație cu al tuturor celorlalte, și nivelurile mai scăzute de PS în DRG în comparație cu nervul sciatic sugerează că PS a atins DRG traversând de la piele prin nervul sciatic.

Concluzii

Aceste experimente demonstrează că PS administrat topic poate atinge situsurile cheie de acțiune cunoscute ca fiind implicate în generarea durerii neuropate asociate cu DPN (*adică*, nervul sciatic și ganglionul rădăcinii dorsale). Mai mult, în lumina metabolismului său rapid în fluxul sanguin, rezultatele demonstrează că PS atinge aceste situsuri de acțiune traversând de-a lungul neuronilor periferici (*de exemplu*, nervul sciatic) către sistemul nervos central, fiind găsit în concentrații semnificative în DRG. Prin urmare, fără a dori o legătură cu teoria, aceste observații confirmă că PS își desfășoară activitatea sa analgezică direct pe neuroni și probabil în situsurile de acțiune centralizate, similar cu activitatea analgezicelor care acționează centralizat cum ar fi lidocaina și pregabalina. Acest situs de acțiune reflectă eficacitatea echivalentă a PS și pregabalinei și lidocainei în tratamentul și prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN observat mai sus.

Exemplul 4: Rezumatul observațiilor

Observațiile de aici demonstrează o activitate analgezică fără precedent a PS în prevenirea și tratarea durerii neuropate asociate cu DPN utilizând un model bine stabilit pe animale. Corespunzător, experimentele de mai sus demonstrează că PS este capabil să reducă semnalizarea durerii neuropate cauzate de către DPN. După administrarea topică, s-a demonstrat că PS urmează o traiectorie crescătoare de-a lungul neuronilor periferici (*de exemplu*, nervul sciatic) către măduva spinării și poate obține un efect analgezic semnificativ asupra durerii neuropate asociate cu DPN. Calea topică furnizează o eliminare sistemică scăzută, interacțiuni medicamentoase reduse, tolerabilitate crescută a pacientului, și combinație facilă cu medicațiile orale.

Aceste observații demonstrează o activitate anterioară nerecunoscută și utilitate terapeutică a PS, un compus care se încadrează în clasa mai largă a NSAID-urilor dar nu partajează toate proprietățile acestei familii de compuși. De fapt, în contrast cu observațiile pentru NSAID-ul sulindac, datele de aici demonstrează că activitatea PS este mai similară cu cea a agenților analgezici care țintesc activitatea neuronală direct, și cu potențialul de a acționa atât la situsurile periferice cât și centrale. Într-adevăr, rezultatele de mai sus confirmă că PS poate reduce durerea de la alodinie care este cunoscută că include durerea generată prin sensibilitatea periferică și centrală. Modelul a fost stabilit pentru patru săptămâni înainte de randomizarea tratamentului, stabilind astfel clar sensibilitatea centralizată demonstrată de către alodinie. Prin urmare, fără a dori o legătură cu teoria, PS are un efect direct asupra semnalizării durerii neuronale, similar cu mecanismul de acțiune al anestezicelor stabilite. De fapt, rezultatele arată abilitatea PS de a reduce semnalizarea durerii din sensibilitatea periferică și centrală, implicând atât situsurile periferice cât și situsurile centrale de acțiune pentru activitatea analgezică a acestui compus. Desigur, această activitate este distinctă față de rolul stabilit al PS, și NSAID-urilor tipice, ca agenți antiinflamatori.

Observațiile anterioare referitoare la activitatea PS sunt limitate la activitatea sa antiinflamatoare. De exemplu, WO 2019/067919 sugerează un rol pentru PS în tratamentul DED, utilizând un model DED acut, în care concanavalina A (ConA) este administrată la glandele lacrimale ale iepurelui concomitent cu PS. În acest context, activitatea antiinflamatoare a PS conduce la un răspuns antiinflamator limitat la ConA, prevenind astfel apariția DED. Aceste observații confirmă activitatea antiinflamatoare a PS și sugerează utilitatea sa în prevenirea apariției și menținerii componentelor inflamatorii ale DED. Observațiile în acest model DED acut nu au reușit să furnizeze nici o dovadă de abilitare a PS pentru a acționa direct asupra nervilor pentru a reduce semnalizarea nervoasă cauzată de durerea neuropată. Orice reducere a durerii în acest model DED acut poate fi presupusă ca fiind numai o consențință a inhibării de către PS a răspunsului inflamator (*adică*, patologia responsabilă pentru declanșarea activării senzorilor de durere). De fapt, rezultatele modelului DED sugerează că PS îmbunătățește sensibilitatea corneală, implicând o creștere în nocicepție, efectul opus celui dorit pentru un analgezic. Desigur, indiferent de orice sugestii spre

activitatea analgezică a PS, o astfel de activitate observată într-un model DED acut, nu furnizează nici o indicație referitoare la o activitate corespunzătoare în durerea neuropată, și cu siguranță nici în durerea neuropată asociată cu DPN.

Experimentele de aici au fost efectuate pe un model specific pe animale pentru durere neuropată asociată cu DPN. Cum s-a evidențiat mai sus, utilizarea de modele adecvate pe animale este critică pentru demonstrarea eficacității potențiale a unui compus într-un anumit tip de durere neuropată. Eficacitatea unui medicament împotriva durerii care apare de la neuropatiile periferice nu poate fi extrapolată din eficacitatea sa împotriva altor forme de durere, sau chiar a altor forme de durere neuropată. Într-adevăr, formele specifice de durere neuropată diferă în patogeneza lor și astfel necesită agenți terapeutici cu activități diferite pentru tratamentul și/sau prevenirea lor. Terapiile trebuie să fie desemnate în conformitate cu patofiziologia specifică durerii neuropate și testate pe un model adecvat. De exemplu, DPN cauzează deteriorarea extensivă a nervilor prin anormalități metabolice ale diabetului incluzând ischemie microvasculară, activitatea crescută a căii polioli a metabolismului glucozic, activarea protein kinazei C, lipsa efectelor neurotrofice mediate de insulină și căile alterate ale acizilor grași, în timp ce alte neuropatii pot avea loc ca rezultat al demielinării sau deprecierii metabolismului de calciu, de exemplu din cauza administrării de agenți chimioterapeutici toxici. Prin urmare, efectele asupra ambelor fibre mari și mici diferă între DPN și alte forme de neuropatie pe baza patofiziologiei lor specifice. Singura determinare fiabilă a eficacității unui compus în tratarea durerii neuropate cauzate de o astfel de patofiziologie este de a testa compusul într-un model adecvat de durere neuropată de DPN, așa cum s-a arătat mai sus. Fără aceste observații, orice indicație a activității de ușurare a durerii a PS în contextul durerii neuropate asociate cu DPN lipsește.

Observațiile de aici demonstrează că PS are utilitate terapeutică dincolo de cea sugerată pentru NSAID-urile tipice. Într-adevăr, Moore și colab. (Cochrane Database of Systematic Reviews (2015); 10: 1-25), au arătat că NSAID-urile nu au nici o eficacitate terapeutică în durerea neuropată periferică. Activitatea distinctă a PS în comparație cu NSAID-urile tipice este confirmată de comparația cu compusul său părinte, sulindac, în experimentele de mai sus. Sulindac nu a reușit să reducă alodinia stabilită (*adică*, cauzată de sensibilitatea periferică și neuronii centrali), ceea ce arată că, spre deosebire de PS, sulindac nu furnizează un efect analgezic direct asupra neuronilor deteriorați în durerea neuropată cauzată de DPN. Motivul pentru absența oricărui răspuns la sulindac în acest model este probabil că durerea este cauzată de deteriorarea nervului neuropatic odată ce durerea de alodinie este stabilită, mai degrabă decât de inflamație (*adică*, orice activitate antiinflamatorie a sulindacului nu este suficientă pentru a preveni durerea neuropată). Corespunzător, activitatea analgezică a PS este unică și nepartajată cu NSAID-urile strâns înrudite. Pe baza observațiilor de aici pentru sulindac, orice presupusă activitate analgezică a NSAID-urilor observată în stadiul anterior al tehnicii este o reflexie a activității lor antiinflamatorii (*adică*, oprirea declanșatorilor inițiali care determină durerea) mai degrabă decât o activitate analgezică actuală direcționată către semnalizarea nervoasă (*adică*, care ar conduce la o reducere a durerii cauzate de deteriorarea nervoasă și sensibilizare). Într-adevăr, dacă NSAID-urile tipice, de exemplu sulindacul, au fost capabile să acționeze direct asupra neuronilor cu activitate analgezică, atunci ar fi fost de așteptat ca sulindacul să reducă alodinia observată în modelul de mai sus.

Prin urmare, prezentul inventator a demonstrat o nouă activitate surprinzătoare pentru PS în tratamentul și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu DPN. Cum s-a evidențiat mai sus, această activitate depășește activitatea antiinflamatorie anterioară observată pentru PS și NSAID-urile înrudite. De fapt, spre deosebire de NSAID-urile tipice, observațiile de aici demonstrează că PS are o activitate directă asupra nervilor periferici și centrali, similară cu locul și mecanismul de acțiune al analgezicelor stabilite, cum ar fi lidocaina și pregabalina. Mai mult, ușurința cu care PS poate fi administrat, de exemplu topic, și efectele sale adverse limitate (Mackenzie și colab. (2010) Gastroenterology 139(4): 1320-32) îl fac o terapie îmbunătățită pentru durerea neuropată asociată cu DPN chiar în comparație cu acele analgezice care acționează centralizat.