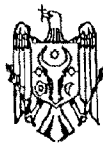




MD/EP 4114403 T2 2024.08.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 4114403 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/661 (2006.01.01)  
A61P 25/02 (2006.01.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2023 0064	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 08/2024, 2024.08.31
(22) Data de depozit: 2022.05.23	(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 23/2023, 2023.06.07
(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 22730040.7, 2022.05.23	(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 02/2023, 2023.02.28
(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4114403, 2023.01.11	
(31) Numărul cererii prioritare: 202163192246 P	
(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2021.05.24	
(33) Țara cererii prioritare: US	
(71) Solicitant: MEDICON PHARMACEUTICALS, INC., US	
(72) Inventator: RIGAS Basil., US	
(73) Titular: MEDICON PHARMACEUTICALS, INC., US	
(74) Mandatar autorizat: ȘCERBANIUC Sergiu	

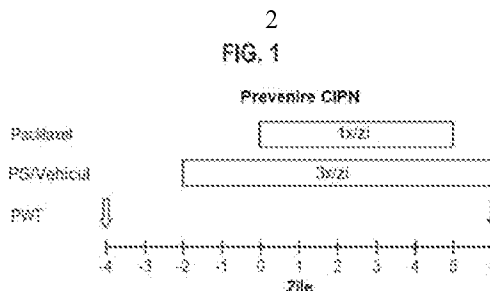
## (54) Tratarea durerii neuropate asociată cu neuropatia periferică indusă de chimioterapie

## (57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la metode de prevenirea și/sau tratarea durerii neuropate asociate cu neuropatia periferică indusă de chimioterapie (CIPN).

Revendicări: 15

Figuri: 12



MD/EP 4114403 T2 2024.08.31

**(54) Treating neuropathic pain associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy**

**(57) Abstract:**

1

The invention features methods of preventing and/or treating neuropathic pain associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN).

2

Claims: 15

Fig.: 12

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Invenția se referă la compuși și utilizarea lor în tratamentul durerii neuropate asociate cu neuropatia periferică indusă de chimioterapie (CIPN).

**BAZELE INVENȚIEI**

10 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.

15 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 la structurile 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 tratamente chimioterapeutice (*adică*, CIPN), boli cum ar fi diabet, precum și cancer în stadii avansate, virusuri (de exemplu, herpes zoster sau HIV), și lezini fizice (de exemplu, un accident sau intervenție chirurgicală).

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

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

Există o necesitate prezentă în întreaga lume pentru o terapie suplimentară contra durerii, și durerea neuropată s-a dezvoltat într-o problemă majoră de sănătate pentru zone largi ale populației.

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

40 CIPN, și durerea neuropată asociată, constituie un efect secundar frecvent, dependent de doză al chimioterapiilor utilizate în mod obișnuit. Deteriorarea nervilor periferici reprezintă majoritatea deteriorărilor neurologice asociate cu toxicitatea chimioterapeutică și reprezintă cel mai frecvent factor limitativ pentru chimioterapie după toxicitatea hematologică. S-a crezut că durerea este din cauza unui efect toxic direct asupra axonului senzorial, demielinării, sau a unei deprecieri a metabolismului de calciu. Durerea neuropată asociată cu CIPN este mai ales dificil de tratat. Ea este în prezent gestionată cu antidepresive (de exemplu, duloxetină) și/sau antiepileptice (de exemplu, gabapentină și pregabalină). Regretabil, controlul durerii nu este foarte satisfăcător și aceste tratamente sistemice induc efecte secundare majore conducând la slaba aderență a tratamentului. Într-adevăr, până în prezent, nu există mijloace satisfăcătoare de prevenirea sau chiar de tratarea durerii asociate cu CIPN: singurul medicament aprobat (duloxetina) este considerat în general inefficient.

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

55 THOMAS J KALEY ȘI COLAB: „Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy”, BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, JOHN WILEY, HOBOKEN, SUA, vol. 145, nr. 1, 20 ianuarie 2009 și ARGYRIOU ANDREAS A ȘI COLAB: „Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature”, BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 112, nr. 5, 1 septembrie 2008 divulgă NSAID-uri pentru tratamentul simptomatic al neuropatiei periferice indusă de chimioterapie (CIPN).

Prin urmare, există o necesitate puternică pentru compuși care tratează și/sau previn durerea asociată cu neuropatiile periferice, în particular CIPN.

### REZUMATUL INVENȚIEI

Invenția este definită prin revendicările anexate. Orice materie a subiectului care se încadrează în afara domeniului de aplicare al revendicărilor este prevăzută numai în scopuri informative. Referirile la metodele de tratament din această descriere trebuie să fie interpretate ca referiri la compușii, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic).

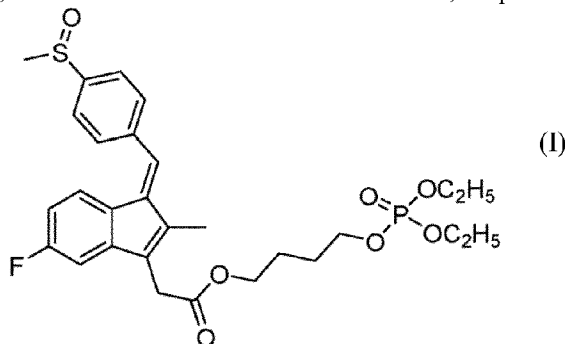
Inventatorul a descoperit în mod surprinzător că fosfosulindacul (PS) este eficient în tratamentul și prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN.

PS este un compus nesteroidian cu activitate antiinflamatorie. Totuși, spre deosebire de compusul său părinte, sulindac 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 anti-cancer și antiinflamatoare prin inhibarea activării NF-κB și modificări în ramurile de semnalizare MAPK, precum și o activitate în tratarea artritei reumatoide în modelele inflamatorii la șoarece 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 refăcând 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, a demonstrat o activitate similară cu NSAID când este administrat la ochiul normal în modelul DED. Totuși, aceste observații nu reușesc să sugereze un rol pentru PS în tratamentul durerii neuropate asociate cu CIPN. Mai mult, ghidarea clinică în domeniu recomandă evitarea utilizării de NSAID-uri pentru tratamentul tuturor tipurilor de dureri neuropate, astfel încât activitatea antiinflamatorie singură este considerată insuficientă terapeutic.

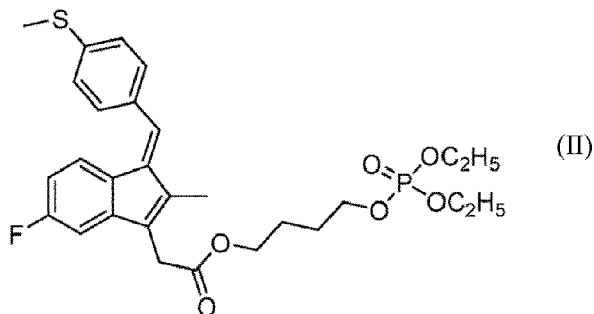
Totuși, prezentul inventator a luat în considerare activitatea PS într-un model specific pe animale de durere neuropată și a demonstrat o eficacitate terapeutică surprinzătoare, echivalentă cu anestezicele care acționează direct blocând nervul, de exemplu, lidocaina și pregabalina. Modelele specifice pe animale sunt importante în timpul dezvoltării terapiilor pentru tratarea durerii neuropate. Într-adevăr, dată fiind patogeneza durerii asociate cu neuropatia periferică, observațiile asupra eficacității unui anumit compus într-un model alternativ al durerii nu au putut indica utilitatea aceluși compus în tratarea durerii neuropate. În conformitate cu acest lucru, nu este posibilă extrapolarea utilizării medicamentelor eficiente din alte forme de durere neuropată la 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 CIPN, observațiile de aici au demonstrat o eficacitate fără precedent a PS în tratamentul și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN.

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

În unele realizări, PS este forma sulfoxid 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, deteriorarea nervului asociată cu CIPN poate conduce la supraactivarea  
 5 căilor de semnalizare ale durerii conducând la sensibilizarea neuronilor periferici și/sau centrali, care  
 afișează praguri de stimulare reduse. Corespunzător, subiecții care au CIPN 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  
 10 observațiilor de aici, PS poate avea un efect analgezic direct, de exemplu prin reducerea semnalizării  
 neuronale implicate în senzația de durere. Mai mult, PS poate reduce durerea generată prin sensibilizarea  
 periferică sau prin sensibilizarea 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 faptul că PS este prezentat ca urcând neuronii periferici către măduva spinării, PS poate reduce sau  
 15 preveni semnalizarea durerii care apare în măduva spinării. În unele realizări, durerea neuropată este  
 alodinia. Alodinia poate fi ca răspuns la stimuli mecanici și/sau termici. În plus, în unele realizări, durerea  
 neuropată este hiperalgezia.

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.  
 20 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 ciorapilor și mănușilor).

#### SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

**Figura 1** – schiță schematică a durerii neuropate asociate cu studiul de prevenire a CIPN. PWT este testul  
 25 pragului de retragere a labeli.

**Figura 2** - efectul PS asupra prevenirii durerii neuropate asociate cu CIPN, în comparație cu vehiculul.

**Figura 3** – schiță schematică a durerii neuropate asociate cu studiul tratamentului CIPN.

**Figura 4** - efectul PS asupra tratării durerii neuropate asociate cu CIPN.

**Figura 5** - efectul PS asupra tratării durerii neuropate asociate cu CIPN indusă de paclitaxel. Efectul PS  
 30 în comparație cu controlul său cu vehicul a fost semnificativ din ziua 5 și a crescut apoi ( $\dagger$ ,  $p < 0,002$ ,  $\ddagger$ ,  
 $p = 4,9 \times 10^{-5}$ ,  $\&$ ,  $p = 1,7 \times 10^{-7}$ ,  $*$ ,  $p = 2,2 \times 10^{-7}$ ).

**Figura 6** - efectul PS asupra tratării durerii neuropate asociate cu CIPN indusă de vincristină. Efectul PS  
 în comparație cu controlul său cu vehicul a fost semnificativ în ziua 16 ( $* p = 8,6 \times 10^{-6}$ ).

**Figura 7** - efectul PS asupra tratării durerii neuropate asociate cu CIPN indusă de oxaliplatină. Efectul PS  
 35 în comparație cu controlul său cu vehicul a fost semnificativ în ziua 22 ( $* p = 0,004$ ).

**Figura 8** - efectul PS asupra prevenirii durerii neuropate asociate cu CIPN indusă de paclitaxel. Efectul  
 PS în comparație cu controlul său cu vehicul a fost semnificativ ( $*$ ,  $p = 3,0 \times 10^{-8}$ ,  $**$ ,  $p = 2,3 \times 10^{-6}$ ).

**Figura 9** – schiță schematică a metabolismului PS.

**Figura 10** - biodistribuția PS în diferite țesuturi după administrarea topică. SN=nerv sciatic.  
 40 DRG=ganglion al rădăcinii dorsale.

**Figura 11** - biodistribuția metabolizilor PS în diferite țesuturi după administrarea topică a PS. SN=nerv  
 sciatic. DRG=ganglion al rădăcinii dorsale.

**Figura 12** - efectul PS asupra tratării durerii neuropate asociate cu CIPN în comparație cu sulindacul,  
 lidocaina și pregabalina. Figura 12A se referă la alodinia mecanică ( $*$ , diferențe semnificative statistic;  
 45 NS, nesemnificativ statistic). Figura 12B se referă la alodinia rece (valori: medie  $\pm$  SEM;  $*$ ,  $p < 0,0001$ ).

#### DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

##### Definiții

Următoarele definiții de tipuri de durere 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 stabilite de diagnostic neurologic. Pacienții cu durere neuropată pot experimenta una sau mai multe senzații descrise ca căldură, arsură, pulsații, electocutare, junghiuri, ascuțimi, crampe, dureri, furnicături, amorțeli, sau înțepături și ace. 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, anormalitate 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 pragul redus al neuronilor nociceptivi de la periferie pentru a stimula domeniile lor receptive. „Alodinia” este durerea din cauza unui stimul care în mod normal nu provoacă durere. „Hiperalgezia” este durerea crescută dintr-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 pacientului sau subiectului 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.

„Excipientul acceptabil farmaceutic” este intenționat să includă oricare și toți solvenții, mediile de dispersie, acoperirile, agenții antibacterieni și antifungici, agenții izotonici și de întârziere a 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 ale invenției.

Utilizarea termenului „aproximativ” când se face referire la un număr este opțională, și înseamnă că numărul referit este o aproximare 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 și altceva suplimentar (*de exemplu*, X + Y).

#### **Durerea asociată cu neuropatia periferică indusă de chimioterapie**

Cum s-a evidențiat mai sus, chimioterapia poate cauza deteriorarea neuronilor conducând la neuropatie periferică și durere neuropată asociată. Durerea poate apărea în timpul sau după ce un pacient a suferit chimioterapie și se poate manifesta de exemplu ca durere sub formă de electocutare, arsuri, sau junghiuri asociată cu alte simptome senzoriale. Corespunzător, în unele realizări, invenția furnizează PS pentru utilizare în prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN la un subiect. În alte realizări, invenția furnizează PS pentru utilizare în tratarea durerii neuropate asociate cu CIPN la un subiect. Un subiect poate experimenta durerea neuropată cauzată de una sau mai multe doze anterioare de chimioterapie înainte de una sau mai multe doze ulterioare și astfel subiectul ar beneficia de un analgezic care poate trata atât durerea neuropată existentă cât și preveni generarea de durere neuropată suplimentară. Prin urmare, în unele realizări, PS poate fi utilizat în tratamentul și prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN. În conformitate cu cele de mai sus, invenția furnizează PS pentru utilizare în tratamentul și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN.

Pe măsură ce CIPN se dezvoltă în lumina chimioterapiei, subiectul poate fi un pacient uman cu cancer, care este pe cale să primească tratament, care primește tratament, care a primit anterior un tratament cu unul sau mai mulți compuși chimioterapeutici. În general, un compus chimioterapeutic se referă la un agent având proprietăți antineoplazice sau abilitatea de a inhiba creșterea sau proliferarea celulelor. Prevalența CIPN este dependentă de agent, cu rate raportate variind de la 19% până la mai mult de 85% la pacienți pe diferite medicații, și este cea mai mare în cazul medicamentelor pe bază de platină, taxani, medicamente imunomodulatoare, și epotilone, deși este de asemenea observată și la pacienții pe alte chimioterapii comune contra cancerului, incluzând alcaloizii vinca și inhibitorii de proteazom. Prin urmare, unul sau mai mulți compuși chimioterapeutici pot fi un antineoplazic pe bază de platină (de exemplu oxaliplatină, cisplatină, sau carboplatină), un taxan (de exemplu paclitaxel, docetaxel, sau cabazitaxel), un alcaloid vinca (de exemplu vincristină, vinblastină, vinorelbina, sau vindezina), sau un inhibitor de proteazom (de exemplu, bortezomib). Unul sau mai mulți compuși chimioterapeutici pot fi

unul sau mai multe medicamente imunomodulatoare, incluzând talidomidă și/sau analogi ai acesteia. Unul sau mai mulți compuși chimioterapeutici pot fi un antineoplazic pe bază de platină, de exemplu oxaliplatină, un taxan, de exemplu paclitaxel, și un alcaloid vinca, de exemplu vincristină. Subiectul poate avea orice cancer care este tratat cu un compus chimioterapeutic asociat cu apariția CIPN și durerea neuropată asociată. În unele realizări, subiectul cu CIPN are un cancer tumoral solid. Subiectul poate avea cancer ovarian, cancer la sân, cancer pulmonar (de exemplu cancer pulmonar nonmicrocelular), sarcom Kaposi, și/sau cancer pancreatic. Alternativ, subiectul poate avea melanom, cancer la esofag, cancer la prostată (de exemplu cancer la prostată refractar la hormoni), cancer la cap și gât, cancer la stomac, și/sau cancer de col uterin.

Pe baza observațiilor de aici, PS are un efect analgezic direct asupra durerii neuropate asociate cu CIPN. Durerea neuropată asociată cu CIPN poate fi o durere sub formă de arsuri. Un subiect care este supus la, sau urmează un tratament chimioterapeutic, poate experimenta o durere neuropată prezentă constant și simetric în membrele inferioare și superioare. În tratarea durerii neuropate asociate cu CIPN, PS poate reduce sau elimina durerea neuropată. În tratarea durerii neuropate asociate cu CIPN, PS poate de asemenea reduce sau elimina unul sau mai multe dintre simptomele senzoriale asociate cu CIPN. În prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN, PS poate scădea incidența durerii neuropate. În prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN, PS poate de asemenea scădea incidența unuia sau mai multora dintre simptomele senzoriale asociate cu CIPN.

Pacienții care suferă de CIPN descriu un interval de simptome senzoriale, bilaterale, de exemplu în mâini și picioare (descrise de asemenea ca distribuție 'ciorapi și mănuși'). Simptomele senzoriale includ parestezia (de exemplu, amorțeală, mâncărimi, înțepături, și/sau furnicături), senzații de arsură, sau senzații de electrocutare (adică, ca un șoc electric). Chiar dacă simptomele senzoriale experimentate de către un subiect care este supus la, sau urmează un tratament chimioterapeutic, nu sunt considerat dureroase (sau nu ating un prag necesar pentru a fi considerate durere *per se*), PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența oricăruia dintre unul sau mai multe simptome senzoriale experimentate de către un subiect care este supus la, sau care urmează tratamentul chimioterapeutic, incluzându-le pe cele listate mai sus. PS poate fi utilizat pentru a reduce, elimina, sau scădea incidența, distribuției ciorapilor și mănușilor la un subiect care este supus la, sau urmează un tratament chimioterapeutic.

Cum s-a notat mai sus, durerea neuropată asociată cu CIPN poate fi o consecință a sensibilizării centrale conducând la alodinie și/sau hiperalgezie. PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența semnalizării neuronale implicate în senzația de durere la un subiect care este supus la, sau urmează tratamentul chimioterapeutic. PS poate reduce, elimina, sau scădea incidența durerii generate prin sensibilizarea periferică sau prin sensibilizarea centrală. Astfel, 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. Dat fiind că PS este prezentat că 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 care este supus la, sau urmează un tratament chimioterapeutic CIPN, poate fi alodinia (de exemplu, alodinie mecanică sau termică). Suplimentar sau alternativ, durerea neuropată la un subiect care este supus la, sau urmează un tratament chimioterapeutic CIPN poate fi hiperalgezia.

Durerea neuropată la un pacient care este supus la, sau urmează un tratament chimioterapeutic, poate fi măsurată pe o scară vizuală analogă 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 administrarea la subiecții cu CIPN. Compozițiile farmaceutice sunt de obicei formulate pentru a furniza o cantitate eficientă terapeutică de PS și pot cuprinde suplimentar un excipient acceptabil farmaceutic.

Durerea neuropată asociată cu CIPN poate avea loc în diferite locuri pe corp. Totuși, cum s-a evidențiat mai sus, CIPN tinde să afecteze nervii periferici din membrele superioare și inferioare, și astfel de extremități, 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 care conține PS poate fi aplicată la acele locații care experimentează unul sau mai multe simptome senzoriale ale CIPN. Corespunzător, compoziția farmaceutică care conține PS poate fi formulată pentru administrare topică. În particular, compoziția farmaceutică care conține PS poate fi formulată pentru administrare dermală, în particular pe pielea membrilor superioare și/sau inferioare ale subiectului.

În unele realizări, compoziția farmaceutică care conține PS poate fi formulată ca semi-solid sau lichid. Prin urmare, compoziția farmaceutică care conține 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, ceea ce determină ca compozițiile să aibă diferite densități. 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

5 când ea va fi 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. Persoana calificată în domeniu este conștientă de formularea compozițiilor farmaceutice topice astfel încât să modifice expunerea relativă a zonei la ingredientul activ farmaceutic.

În alte realizări, compoziția farmaceutică care conține PS poate fi formulată ca un plastru care

10 poate fi aplicat pe piele. Plasturele poate fi fabricat într-un astfel de mod încât să asigure eliberarea controlată a PS în zona afectată.

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

În unele realizări, formulare de PS adecvată pentru administrare topică poate cuprinde PS la o

15 concentrație de la aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 15% g/g de compoziție 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 de compoziție farmaceutică. Ca un exemplu ilustrativ, când este formulat ca o cremă topică, PS poate fi la o concentrație mai mică de, sau egală cu 8% g/g de compoziție

20 farmaceutică, de exemplu aproximativ 5% g/g de compoziție farmaceutică, în particular aproximativ 3% g/g de compoziție farmaceutică. Ca exemplu ilustrativ suplimentar, când este formulat ca gel, PS poate fi la o concentrație mai mică de, sau egală cu 8% g/g de compoziție farmaceutică, de exemplu mai mică de, sau egală cu 5% g/g de compoziție farmaceutică, în particular mai mică de, sau egală cu 3% g/g de

25 compoziției farmaceutică, de exemplu aproximativ 2% sau aproximativ 1% g/g de compoziție farmaceutică. În anumite formulări, de exemplu când este formulat ca hidrogel sau ca un unguent, PS poate fi la o concentrație de 5% g/g de compoziție farmaceutică.

O singură aplicare pe ambele mâini (*adică*, mânuși) poate necesita mai puțin de aproximativ 5

30 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 ambele picioare (*adică*, ciorapi) 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 picior).

Compoziția farmaceutică care conține PS poate fi formulată alternativ pentru orice altă formă de

35 administrare adecvată pentru tratarea și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN. De exemplu, compoziția poate fi formulată pentru administrare transdermală sau injecție, de exemplu injecție subcutanată.

#### **Regimuri de dozare**

Regimul de dozare adecvat pentru PS pentru tratarea și/sau prevenirea CIPN va depinde de astfel

40 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, greutatea, 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 zone

45 afectate, de exemplu membrele superioare și inferioare ale subiectului. În unele realizări, aproximativ 0,01 până la aproximativ 5 g de PS pot fi administrate la zona afectată. În raport cu dimensiunea zonei afectate, PS poate fi administrat la aproximativ 0,005-0,25 g/10cm<sup>2</sup> ai zonei afectată. Prin urmare, PS poate fi administrat la aproximativ 0,005 g/10cm<sup>2</sup>, 0,01 g/10cm<sup>2</sup>, 0,05 g/10cm<sup>2</sup>, 0,1 g/10 cm<sup>2</sup>, 0,15 g/10cm<sup>2</sup>, 0,2 g/10cm<sup>2</sup> sau 0,25 g/10cm<sup>2</sup> ai zonei afectate.

PS pentru utilizare în administrare topică, poate fi aplicat în unele cazuri și apoi îndepărtat de

50 zona afectată (*de exemplu*, prin spălare) înainte de reaplicare. În unele cazuri PS este spălat după o anumită perioadă de timp. Alternativ, pe măsură ce efectul analgezic se poate reduce în timp și reaplicarea poate fi necesară, în unele cazuri PS nu este spălat și în schimb, PS este pur și simplu reaplicat la zona afectată după trecerea perioadei de dozare corespunzătoare. De exemplu, PS poate fi aplicat la

55 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 CIPN este cronică, este necesară repetarea administrării topice a PS. Corespunzător, PS poate fi aplicat topic de la 1 până la 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 de PS de aproximativ 5% g/g de compoziție farmaceutică, formularea poate fi aplicată topic de trei ori pe zi. În cazurile mai severe, o aplicare suplimentară de 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 la fiecare altă zi. Într-adevăr, pentru acei pacienți care experimentează o 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 un pansament (*de exemplu*, un înveliș sau film din plastic), după ce compoziția farmaceutică a fost aplicată, de exemplu pentru a asigura că, cantitatea adecvată de compoziție poate fi aplicată pentru o durată adecvată de timp. Prin urmare, după aplicarea topică a PS, zona afectată poate fi pansată.

În unele realizări, PS poate fi administrat topic sub forma unui plasture, de exemplu un plasture medicamentos. Utilizarea unui plasture poate permite ca intervalul de dozare și/sau frecvența de dozare să fie reduse, de exemplu din cauza faptului că plasturele asigură eliberarea controlată a PS. Corespunzător, plasturele poate fi aplicat la 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 în mod continuu 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 cu simptomele senzoriale asociate.

PS poate fi utilizat pentru tratamentul și/sau prevenirea CIPN 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 administrarea la subiecții cu CIPN. Corespunzător, PS poate fi administrat în conformitate cu regimul 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 este tratat. De exemplu, este descris aici tratamentul șoarecilor și astfel de dozaje pot sau pot să nu fie revizuite după administrarea PS la un om. Totuși, o persoană având calificare obișnuită în domeniu poate, dacă este necesar, converti dozajele de aici cum s-a stabilit în Ghidul pentru Industrie: Estimarea Dozei Inițiale Sigure Maxime în Studiile Clinice Inițiale pentru Terapeutici la Voluntarii Adulți Sănătoși, Departmentul de Sănătate și Servicii Umanitare al S.U.A., Administrarea Alimentelor și Medicamentelor, Centrul pentru Evaluarea Medicamentului și Cercetare (CDER), iulie 2005. O doză echivalentă umană (HED) poate fi determinată dintr-o doză la animal, doza la animal 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.

#### 45 **Forme acceptabile farmaceutic de PS**

Compoziția farmaceutică care conține 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 stoechiometrică sau non-stoechiometrică de solvent legate prin forțe intermoleculare non-covalente. Unde solventul este apa, solvatul este un hidrat. Forma acceptabilă farmaceutic de PS poate include un solvat al PS, de exemplu un solvat al PS-I și/sau al 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.

#### 55 **Izotopi**

Forma acceptabilă farmaceutic de 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 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 de  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ , și  $^{18}\text{F}$ , respectiv. În unele realizări, derivatul marcat izotopic al PS include unul sau mai mulți izotopi de  $^2\text{H}$  (de exemplu, deuteriu). În unele realizări, derivatul marcat izotopic al PS include unul sau mai mulți izotopi de  $^3\text{H}$  (de exemplu, tritiu). În unele realizări, derivatul marcat izotopic al PS include unul sau mai mulți izotopi de  $^{14}\text{C}$ .

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

#### 10 **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 în prevenirea durerii neuropate într-un model pe șoarece al CIPN**

15 CIPN a fost indusă într-o populație a șoarecilor utilizând paclitaxel. Acesta este un model bine stabilit pentru CIPN (Hidaka și colab. (2012) European Journal of Pain 13(1): 22-27) și este relevant pentru terapia umană, nu în ultimul rând, pentru că paclitaxelul este pe larg utilizat în chimioterapia cancerului pentru tratamentul tumorilor solide, incluzând cancer de sân, ovarian și pulmonar. Experimentele de aici demonstrează eficacitatea PS în prevenirea durerii asociate cu CIPN.

#### **Metode**

20 Pentru a stabili CIPN, paclitaxelul este administrat la 10 mg/kg intraperitoneal la șoareci C57/BL. Paclitaxelul a fost administrat în toate grupurile de studiu (cu excepția grupului naiv) o dată pe zi timp de 5 zile. Acest regim de dozare al paclitaxelului produce durere asociată cu CIPN cu intervale de timp care sunt similare cu cele ale durerii de după administrarea paclitaxelului la pacienții cu cancer.

25 PS (ca un hidrogel 8%) sau controlul cu vehicul au fost administrate topic în ambele labe din spate ale șoarecilor de 3 ori pe zi timp de 7 zile. Primele doze au fost administrate cu 2 zile înainte de prima administrare de paclitaxel.

Grupurile de studiu au fost după cum urmează:

1. Grup 1: șoareci naivi (*adică* fără paclitaxel)
2. Grup 2: numai cu paclitaxel (n=6)
3. Grup 3: paclitaxel plus vehicul (n=7)
4. Grup 4: paclitaxel plus PS (n=7)

35 Pentru a determina rezultatul tratamentului, au fost măsurate răspunsurile pragului de durere utilizând metoda bine stabilită a filamentelor von Frey. În particular, a fost utilizată o metodă simplificată sus-jos pentru estimarea pragului de retragere al labei (PWT) utilizând filamente 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 la linia de bază (*adică*, cu 4 zile înainte de administrarea paclitaxelului (ziua -4)) și apoi la o zi după tratamentul final cu PS sau cu vehicul (*adică*, în ziua 6 după prima administrare de paclitaxel).

Figura 1 furnizează o schiță a studiului.

#### 40 **Rezultate**

După cum s-a afișat în Figura 2, administrarea de paclitaxel a condus la o scădere semnificativă a PWT ( $p < 0,01$  vs. șoareci naivi), după cum s-a așteptat. Prin urmare, modelul a stabilit durerea asociată cu chimioterapia. Administrarea suplimentară de vehicul nu are nici un efect semnificativ asupra PWT în comparație cu tratamentul numai cu paclitaxel, în timp ce administrarea de PS a obținut o creștere semnificativă a PWT în comparație cu vehiculul ( $p < 0,01$  vs vehicul). Valorile, corespunzătoare Figurii 2, sunt furnizate în Tabelul 1.

**Tabelul 1 - PWT în cele 4 grupuri de studiu**

Grupuri	PWT, gm	Valori P
	Medie $\pm$ SEM	
Naivi	1,1 $\pm$ 0,01	
Numai Palitaxel	0,3 $\pm$ 0,01	* $p < 0,01$ vs naivi
Paclitaxel + vehicul	0,3 $\pm$ 0,01	NS vs numai paclitaxel
Paclitaxel + PS	0,4 $\pm$ 0,01	* $p < 0,01$ vs vehicul

**Concluzii**

Administrarea topică de PS a crescut semnificativ PWT la șoarecii care au afișat durere neuropată cauzată de paclitaxel (*adică*, CIPN). Prin urmare, PS previne durerea asociată cu CIPN.

S-a arătat că NSAID-urile, cum ar fi sodiul loxoprofen, sunt ineficiente în reducerea semnalizării durerii în acest model CIPN (Hidaka și colab. (2009) European Journal of Pain 13: 22-27). Aceasta este în concordanță cu observațiile lui Moore și colab. (2015) Cochrane Database of Systematic Reviews 10: 1-25, în care NSAID-urile sunt prezentate ca neavând nici o eficacitate terapeutică în durerea neuropată periferică.

Spre deosebire de observațiile cu NSAID-uri tipice, PS demonstrează clar un efect de calmare a durerii în CIPN. Într-adevăr, această activitate uimitoare a PS, într-un model specific pe animale al CIPN, susține observațiile că, spre deosebire de NSAID-urile tipice, PS poate preveni eficient durerea neuropată asociată cu neuropatia indusă de chimioterapie.

**Exemplul 2: Efectul PS în tratarea durerii neuropate într-un model pe șoarece al CIPN****Metode**

CIPN a fost stabilită prin administrarea a 10 mg/kg paclitaxel intraperitoneal la șoarecii C57/BL. Paclitaxelul a fost administrat la toate grupurile de studiu o dată pe zi timp de 3 zile. Rezultatele din Figura 2 demonstrează că paclitaxelul cauzează o scădere semnificativă a PWT în comparație cu șoarecii naivi.

PS (ca un hidrogel 8%) sau controlul cu vehicul au fost administrate topic la ambele labe din spate ale șoarecilor de 3 ori pe zi timp de 10 zile. Primele doze au fost administrate la 2 zile după ultima administrare de paclitaxel.

Grupurile de studiu au fost după cum urmează:

1. Grup 1: numai paclitaxel (n=9)
2. Grup 2: paclitaxel plus vehicul (n=10)
3. Grup 3: paclitaxel plus PS (n=10)

Pentru a determina rezultatul tratamentului, au fost măsurate răspunsurile pragului de durere utilizând metoda bine stabilită a filamentelor von Frey în concordanță cu cea efectuată în Exemplul 1. Testul PWT a fost efectuat la linia de bază (*adică*, la 4 zile după administrarea primei doze de paclitaxel (ziua -1)) și apoi în ziua finală de tratament cu PS sau vehicul (*adică*, ziua 10), la aproximativ 30 minute după ultima aplicație. Datele sunt exprimate ca modificare procentuală din valoarea respectivei linii de bază.

Figura 3 furnizează o schiță a studiului.

**Rezultate**

După cum s-a afișat în Figura 4, administrarea de vehicul în fundalul de paclitaxel are efect limitat asupra PWT în comparație cu tratamentul numai cu paclitaxel, în timp ce administrarea de PS a obținut o creștere semnificativă a PWT în comparație cu vehiculul și paclitaxelul singur. Valorile, corespunzătoare Figurii 4, sunt furnizate în Tabelul 2.

**Tabelul 2 - PWT în cele 3 grupuri de studiu**

Grupuri	PWT, % linie de bază	Valori P
	Medie ± SEM	
Numai Paclitaxel	86,75 ± 5,42	
Paclitaxel + vehicul	87,77 ± 5,02	
Paclitaxel + PS	102,55 ± 4,92	*p<0,04 vs vehicul *p<0,03 vs paclitaxel singur

**Concluzii**

Administrarea topică a PS a crescut semnificativ PWT la șoarecii cu durere neuropată stabilită cauzată de paclitaxel (*adică*, CIPN). Prin urmare, PS tratează durerea asociată cu CIPN.

În concordanță cu observațiile din Exemplul 1 și spre deosebire de observațiile cu NSAID-uri tipice, PS demonstrează un efect de calmare a durerii într-un model de tratare a durerii asociat cu CIPN. Această activitate uimitoare a PS, într-un model specific pe animale al CIPN, susține observațiile că, spre deosebire de NSAID-urile tipice, PS poate trata eficient durerea neuropată asociată cu neuropatia indusă de chimioterapie.

**Exemplul 3: PS tratează eficient durerea neuropată asociată cu CIPN cauzată de multiple chimioterapeutice diferite****Metode**

**Animale**

Șoarecii C57BL/6J masculi adulți, cu vârsta de 8 săptămâni la începerea experimentelor, și care cântăresc 20-30 g, au fost cumpărați de la The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME). Șoarecii au fost adăpostiți într-o facilitate acreditată de AAALAC în grupuri de patru. Alimentele și apa au fost disponibile *ad libitum*. Șoarecii din fiecare cușcă au fost alocați aleator la grupurile de tratament. Toate studiile au fost efectuate de către experientatori mascați la identitatea grupurilor de tratament. Experimentele au fost efectuate în timpul ciclului diurn (7:00 am până la 7:00 pm) și animalele au fost eutanasiate prin asfixiere cu CO<sub>2</sub>. Studiile au fost aprobate de către Comitetul Instituțional relevant pentru Îngrijirea și Utilizarea Animalelor și au urmat Ghidul Institutului Național de Sănătate pentru Îngrijirea și Utilizarea Animalelor de Laborator. Studiile pe animale sunt raportate în conformitate cu ghidurile ARRIVE.

**Fosfosulindac**

PS a fost formulat ca un unguent 8% hidrogel pentru administrare topică.

**Inducerea CIPN**

CIPN a fost indusă la șoareci cu trei compuși chimioterapeutici diferiți utilizând protocoalele stabilite (Carozzi și colab., *Exp Neurol* (2010); 226:301-309; Currie și colab., *PLoS Biol* (2019); 17:e3000243; Eldridge și colab., *Toxicol Pathol* (2020); 48:190-201). Fiecare dintre cei trei compuși chimioterapeutici au fost preparați și dozați după cum urmează.

*Paclitaxel*: paclitaxelul (cumpărat de la MilliporeSigma (St. Louis, MO)) a fost dizolvat într-un amestec de 1 volum etanol/1 volum cremofor EL (EMD Millipore Corp, Burlington, MA)/18 volume apă distilată. Paclitaxel a fost administrat ca patru injecții intraperitoneale de 8 mg/kg paclitaxel (într-un volum de 1 ml/100 g greutate corporală) în fiecare altă zi, conducând la o doză cumulativă de 32 mg/kg.

*Oxaliplatin*: oxaliplatinul a fost dizolvat în ddH<sub>2</sub>O. Oxaliplatinul 3 mg/kg a fost injectat intraperitoneal zilnic timp de 5 zile, urmat de 5 zile fără tratament, care au fost urmate de o altă perioadă de 5 zile de injecții intraperitoneale zilnice cu oxaliplatină ca anterior, pentru un total de injecții frecvente care au condus la o doză cumulativă de 30 mg/kg. Toate injecțiile au fost administrate intraperitoneal într-un volum de 1 ml/100 g greutate corporală.

*Vincristină*: vincristina a fost dizolvată în PBS. Două injecții intraperitoneale de vincristină 1,5 mg/kg au fost făcute într-o săptămână pentru o doză cumulativă totală de 3 mg/kg. Toate injecțiile au fost administrate intraperitoneal într-un volum de 1 ml/100 g greutate corporală.

**Protocol pentru tratamentul durerii neuropate asociate cu CIPN cu PS**

Odată ce CIPN a fost stabilită, documentată prin reducerea pragului de alodinie mecanică, 8% PS sau un unguent placebo cu hidrogel a fost aplicat de trei ori zilnic pe laba din spate a șoarecilor pe durata perioadei de evaluare (vezi Figurile 5-7). Alodinia mecanică a fost măsurată la momentele de timp înregistrate pe figuri.

**Evaluarea testului von Frey al alodinie mecanice**

Pragurile alodinie mecanice au fost determinate utilizând filamentele von Frey în conformitate cu o metodă stabilită (Chaplan și colab., *J Neurosci Methods* (1994); 53:55-63; Bagdas și colab., *Biochem Pharmacol* (2015); 97:590-600). Pe scurt, șoarecii au fost plasați într-o cameră liniștită timp de 30 min și apoi au fost puși într-o cușcă de plexiglas cu podea din rețea metalică și lăsați să se aclimatizeze timp de 30 min înainte de testare. O serie de filamente von Frey calibrate (Stoelting, Wood Dale, IL) cu rigiditate incrementală au fost aplicate perpendicular pe labă cu o forță suficientă pentru a cauza o îndoire ușoară și au fost menținute 2-3 secunde. Acest procedeu a fost repetat la fiecare nivel de rigiditate de 5 ori, la intervale de câteva secunde. Retragera labei, linsul sau scuturarea au fost considerate răspunsuri pozitive. Pragul mecanic, exprimat ca g, indică forța filamentului von Frey la care a reacționat animalul.

**Analize statistice**

Rezultatele sunt exprimate ca medie ± SEM. Parametrii PK au fost calculați cu Microsoft Excel și PKSolver. Au fost utilizate analize non-compartimentale. Au fost efectuate teste de analiză ale varianței (ANOVA) și au fost urmate de testul post-hoc Bonferroni. Diferențele au fost determinate ca fiind semnificative la P<0,05.

**Rezultate**

A fost evaluat efectul PS asupra șoarecilor cu durere neuropată asociată cu trei compuși chimioterapeutici diferiți. Acest lucru reflectă situația clinică considerată deja în Exemplul 2, în care pacienții prezintă durere neuropată după inițierea sau finalizarea tratamentului lor chimioterapeutic.

Așa cum se arată în Figurile 5-7, fiecare dintre cele trei medicamente anticancer studiate a indus durere neuropată semnificativă, evidențiată prin modificări ale alodinie mecanice. Tratamentul topic cu unguent 8% PS, de 3x/zi a fost început după ce durerea neuropată a fost stabilită.

Fiecare dintre diferiții compuși chimioterapeutici sunt discutați separat mai jos.

**Paclitaxel (vezi Figura 5):**

La linia de bază, toate cele patru grupuri de studiu ale șoarecilor au avut scoruri ale alodinieii esențial identice (variind de la  $2,24 \pm 0,26$  g până la  $2,49 \pm 0,24$  g; *medie*  $\pm$  *SEM* pentru aceste și toate valorile ulterioare). Paclitaxelul administrat la trei grupuri de studiu timp de 12 zile a redus semnificativ (~85%) scorurile acestora de alodinie mecanică, indicator al durerii neuropate asociate cu CIPN. În contrast, grupul de control (non-paclitaxel, non-PS) a prezentat o variație minoră, statistic nesemnificativă în scorurile alodinieii pe întreaga perioadă a studiului.

Când PS a fost aplicat pe etichetele șoarecilor cu durere neuropată indusă de paclitaxel, scorul lor de alodinie a prezentat o îmbunătățire progresivă față de punctul său cel mai scăzut la inițierea tratamentului revenind la linia sa de bază în ziua 16 (ziua 0= $0,79 \pm 0,08$  g vs. ziua 16= $2,49 \pm 0,18$  g;  $p=1,6 \times 10^{-6}$ ). În contrast, grupul tratat cu vehicul a prezentat o deteriorare ușoară a scorului alodinieii (ziua 0= $0,79 \pm 0,11$  g vs. ziua 16= $0,56 \pm 0,05$  g;  $p=NS$ ). Grupul tratat numai cu paclitaxel a prezentat modificări în scorul alodinieii similare cu cele din grupul tratat cu vehicul (ziua 0= $0,78 \pm 0,08$  g vs. ziua 16= $0,57 \pm 0,05$  g;  $p=NS$ ).

Diferența între grupul tratat cu PS și controlul său cu vehicul a devenit prima dată semnificativă statistic în ziua 5 (PS= $1,17 \pm 0,07$  g, vehicul= $0,7 \pm 0,07$  g;  $p=0,002$ ), cu diferența lor crescând apoi și devenind maximă în ziua 16 (PS= $2,49 \pm 0,18$  g, vehicul= $0,56 \pm 0,05$  g;  $p=2,1 \times 10^{-7}$ ).

#### **Vincristină (vezi Figura 6):**

PS a îmbunătățit alodinia mecanică indusă de vincristina utilizată în mod obișnuit. În cele trei grupuri în care a fost administrată, vincristina a redus scorul alodinieii mecanice cu 61%-65% (ziua -7 scorurile au variat între  $1,8 \pm 0,18$  g și  $2,0 \pm 0,24$  g vs. ziua 0 =  $0,7 \pm 0,07$  g pentru toate;  $p=3,2 \times 10^{-6}$ ). În contrast, grupul de control care a primit solvențul singur nu a prezentat nici o modificare a alodinieii în timpul acestor 7 zile. Tratamentul cu PS al șoarecilor cu durere neuropată indusă de vincristină timp de 16 zile a îmbunătățit considerabil scorurile de alodinie (creștere de 114% în comparație cu ziua 0;  $p=1,3 \times 10^{-6}$ ), cu scorul lor fiind identic cu cel al grupului de control (fără vincristină).

Diferența între grupul tratat cu PS și controlul său cu vehicul a fost semnificativă statistic în ziua 16 (PS= $1,5 \pm 0,09$  g, vehicul= $0,8 \pm 0,09$  g;  $p=8,6 \times 10^{-6}$ ). Nu a existat nici o modificare apreciabilă a scorurilor de alodinie în timpul aceleiași perioade de timp între grupurile cu vehicul și vincristină în monoterapie ( $0,7 \pm 0,07$  g vs.  $0,8 \pm 0,09$  g pentru ambele).

#### **Oxaliplatină (vezi Figura 7):**

După cum s-a așteptat, în timpul administrării oxaliplatinei, scorul alodinieii a fost redus cu 65% și respectiv 56% în cele două grupuri de studiu în ziua 0.

Tratamentul cu PS a restabilit scorurile de alodinie în ziua -15 la cele ale liniei de bază ( $1,8 \pm 0,09$  g vs.  $1,76 \pm 0,13$  g) în timp ce grupul tratat cu vehicul a continuat să prezinte scoruri de alodinie suprimate, fiind cu 47% mai scăzute în ziua 22 în comparație cu ziua -15. Diferența între grupurile tratate cu PS și vehicul a devenit semnificativă statistic în ziua 22 ( $p=0,004$ ).

#### **Siguranța PS**

În timpul tuturor studiilor, nu s-a observat nici un efect secundar topic sau sistemic al unguentului PS când a fost aplicat de trei ori zilnic pe etichetele din spate ale șoarecilor timp de până la 22 de zile. Această descoperire este în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al PS.

#### **Concluzii**

Administrarea topică a PS îmbunătățește semnificativ scorul alodinieii mecanice în comparație cu cel indus de trei compuși chimioterapeutici diferiți. Prin urmare, PS tratează durerea neuropată indusă de un interval de diferite chimioterapii.

În mod consistent cu observațiile din Exemplul 2, PS demonstrează un efect de calmare a durerii într-un model de tratament al durerii neuropate asociate cu CIPN cauzată de compuși chimioterapeutici din diferite clase terapeutice.

#### **Exemplul 4: PS previne eficient durerea neuropată asociată cu CIPN cauzată de paclitaxel**

Similar cu experimentele discutate în Exemplul 1, a fost evaluată abilitatea PS de a preveni durerea neuropată asociată cu chimioterapia paclitaxelului. Acest experiment utilizează diferite regimuri de dozare ale paclitaxelului în comparație cu Exemplul 1. Situația clinică corespunzătoare, ca în Exemplul 1, este cea în care terapia durerii neuropate este administrată înainte de, sau concomitent cu, chimioterapia. Alodinia mecanică a fost utilizată ca un punct final pentru evaluarea efectului asupra durerii neuropate asociate cu CIPN.

#### **Metode**

Metodele cu privire la animale, inducerea CIPN (cu paclitaxel), evaluarea alodinieii mecanice și analizele statistice corespund cu cele prezentate în Exemplul 3.

Referitor la prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN, administrarea de 8% PS sau vehicul pe etichetele din spate ale șoarecilor ca mai sus, a început cu două zile înainte de începerea administrării

compușilor de paclitaxel cum s-a explicat pentru Exemplul 3. Alodinia mecanică a fost măsurată înainte de administrarea de PS și în ziua 10 după începerea tratamentului cu PS.

#### Rezultate

În studiul de prevenire reprezentat în Figura 8, trei din cele patru grupuri de studiu de șoareci au fost tratate cu paclitaxel (o injecție în fiecare altă zi pentru un total de patru) în timp ce al patrulea grup a primit solventul singur, care servește ca control. Două din grupurile tratate cu paclitaxel au început cu tratament topic cu unguent PS sau vehicul (unguent singur) cu 2 zile înainte de prima doză de paclitaxel.

La finalul studiului (ziua 10), scorul de alodinie mecanică al grupului cu paclitaxel a fost cu 53% mai scăzut decât controlul său ( $0,7 \pm 0,17$  g vs.  $1,5 \pm 0,19$  g;  $p=3 \times 10^{-8}$ ). Scorul alodinie din grupul tratat cu vehicul a fost identic cu cel al grupului numai cu paclitaxel ( $0,7 \pm 0,12$  vs.  $0,7 \pm 0,17$ ). Totuși, scorul alodinie grupului pretrat cu PS a fost semnificativ crescut în comparație cu cel al grupului tratat cu vehicul ( $1,2 \pm 0,15$  g vs.  $0,7 \pm 0,12$  g;  $p=2,3 \times 10^{-6}$ ), aducându-l aproape de cel al controlului cu paclitaxel (solvent singur) ( $1,5 \pm 0,19$  g).

Cu privire la siguranță, nu s-a observat nici un efect secundar topic sau sistemic al unguentului PS.

#### Concluzii

Similar cu concluziile din Exemplul 1, administrarea topică a PS a crescut semnificativ pragul de retragere al labei în comparație cu vehiculul său. Prin urmare, PS previne dezvoltarea durerii neuropate cauzate prin administrarea de paclitaxel. Studiul completează descoperirile din Exemplul 1, demonstrând că efectul este observat indiferent de regimul de administrare utilizat pentru paclitaxel.

#### Exemplul 5: Farmacocinetici și biodistribuția PS

Dată fiind abilitatea PS de a trata și preveni durerea neuropată asociată cu CIPN, a fost investigat locul de acțiune al PS. În ciuda faptului că a fost administrat topic, s-a descoperit că PS traversează din nervii de la periferie către măduva spinării.

#### Metode

Unguentul 8% PS a fost aplicat topic la fiecare labă din spate (50  $\mu$ l pe labă) prin masare ușoară. La 0,5, 1, 3, 5, 12, 18, și 24 ore, șoarecii ( $n=4-5$  șoareci/moment de timp) au fost eutanasiați prin inhalare de  $\text{CO}_2$ . Sângele a fost extras imediat după moarte. Țesuturile, incluzând pielea labei, mușchii labei, mușchii piciorului, nervul sciatic și DRG lombar bilateral au fost disecate repede, congelate imediat în azot lichid și depozitate la  $-80^\circ\text{C}$  până când au fost analizate.

Într-un experiment separat au fost studiați 8 șoareci cu PN indusă de paclitaxel, tratați cu unguent 8% PS 3x/zi timp de 2 săptămâni. Șoarecii au fost eutanasiați ca mai sus, la 30 minute după ultima doză de PS. De la acești șoareci s-au recoltat ambii nervi sciatici care se împart fiecare în jumătăți proximale și distale, și s-au combinat jumătățile corespunzătoare ale fiecăror două animale pentru testarea nivelurilor de medicament.

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 a fost centrifugată la 13.200 rpm timp de 15 min. Mostrele de țesut au fost cântărite, s-a adăugat ddH<sub>2</sub>O (100-300  $\mu$ 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 0,1  $\mu$ M pentru PS și 0,05  $\mu$ 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 9). 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 carora le-a fost administrat PS topic pe labele lor din spate, cu o atenție specială la nervul sciatic și ganglionul rădăcinii dorsale (DRG) care sunt afectate în CIPN (Colvin, Pain (2019); 160 Suppl 1:S1-S10).

Așa cum se arată în Figura 10 și Tabelul 3, PS a fost detectat în pielea labei, locul aplicării sale, mușchii de sub piele, mușchii piciorului, nervul sciatic, și DRG. După cum era de așteptat (Xie și colab., Br J Pharmacol (2012a); 165:2152-2166), nici un PS nu a fost detectat în circulația sistemică.

Concentrația de PS a scăzut progresiv de la piele la cel mai distant DRG al său, evidențiată prin respective valori atât ale  $C_{\max}$  (de la  $194,7 \pm 5,3$   $\mu$ M până la  $0,3 \pm 0,1$   $\mu$ M) cât și ale  $\text{AUC}_{0-24h}$  (de la  $1,609,8$   $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  până la  $4,5$   $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ).  $T_{\max}$  al PS a fost același în toate țesuturile (0,5 h) cu excepția DRG 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 posibilă valoare chiar mai prelungită în DRG, care ar putea să nu fie determinată cu o precizie rezonabilă.

Aceste diferențe au indicat capacitatea metabolică diferențiată referitoare la PS între nervi și piele și mușchi.

5 **Tabelul 3 – Parametrii PK ai PS în țesutul de șoarece și sângele periferic ale șoarecilor normali**

Țesut	$C_{max}$ , $\mu\text{M}$	$T_{max}$ , h	$T_{1/2}$ , h	$AUC_{0-24h}$ , $\mu\text{M}\cdot\text{h}$
	<i>medie <math>\pm</math> SEM</i>			
Pielea labei	194,7 $\pm$ 5,3	0,5	16,1	1,609,8
Mușchii labei	101,7 $\pm$ 4,6	0,5	11,4	411,2
Mușchii 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 a fost nedetectabil.  
 N=4-5 șoareci/moment de timp.

10 Au fost detectați numai trei metaboliți ai PS: sulindac, sulfonă de sulindac, și sulfură de sulindac, (Figura 11 și Tabelul 4). 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% decât al celor de sulindac. Nivelurile de sulindac au fost în jur de 25% din cele ale PS în toate țesuturile cu excepția nervului sciatic (mai ridicate) și DRG (egale).

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

Țesut	$C_{max}$ , $\mu\text{M}$	$T_{max}$ , h	$T_{1/2}$ , h	$AUC_{0-24h}$ , $\mu\text{M}\cdot\text{h}$
	<i>medie <math>\pm</math> SEM</i>			
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 determinată.  
 N =4-5 șoareci/moment de timp.

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

20 Pentru a explora suplimentar această concluzie, au fost comparate nivelurile de PS în jumătatea proximală și distală ale nervului sciatic al șoarecilor la 30 min după aplicarea acestuia pe laba din spate. Cele două valori au fost izbitoare de diferite, cu cele ale jumătății distale fiind de 18,5 ori mai ridicate decât cele ale jumătății sale proximale (17  $\pm$  5,1  $\mu\text{M}$  vs. 0,9  $\pm$  0,3  $\mu\text{M}$ ; Tabelul 5). Concentrația celor trei metaboliți ai PS (sulindac, sulfură de sulindac și sulfonă de sulindac) a fost de asemenea mai ridicată în jumătatea distală în comparație cu jumătatea proximală (de 4,5 - 8,5 ori mai ridicată). Aceste descoperiri susțin noțiunea că PS atinge DRG de la locul aplicării sale, prin transfer tisular direct sau transport, și nu prin circulație.

**Tabelul 5 - PS și metaboliții săi din jumătatea proximală și distală ale nervului sciatic al șoarecilor**

	Distală	Proximală*	Nr. de ori diferență
		$\mu\text{M}$ , medie $\pm$ SEM	
PS	17,0 $\pm$ 5,1	0,9 $\pm$ 0,3	18,9
Sulindac	3,4 $\pm$ 1,1	0,4 $\pm$ 0,03	8,5
Sulfură de sulindac	3,5 $\pm$ 1,0	0	-
Sulfonă de sulindac	0,9 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,08	4,5

\*Toate diferențele între valorile proximale și distale sunt semnificative statistic ( $p < 0,001$ ).  
N=8 șoareci/grup.

**Concluzii**

5 Aceste experimente demonstrează că PS administrat topic poate atinge locuri cheie de acțiune cunoscute ca fiind implicate în generarea durerii neuropată asociată cu chimioterapia (*adică*, nervul sciatic și ganglionul rădăcinii dorsale). Mai mult, în lumina metabolismului său rapid în fluxul sanguin, rezultatele demonstrează că PS atinge aceste locuri 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 probabil

10 activitatea sa analgezică direct asupra neuronilor și probabil în locurile centrale de acțiune, similar cu activitatea analgezicelor care acționează centralizat cum ar fi lidocaina și pregabalina.

**Exemplul 6: Activitatea PS în tratarea și prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN este echivalentă cu cea a lidocainei și pregabalinei, dar nu este partajată cu sulindacul**

15 Efectul PS a fost comparat cu cel al analgezicelor cunoscute care acționează centralizat (lidocaină și pregabalină) și al compusului părinte al PS, sulindacul, asupra durerii neuropate asociate cu CIPN. Protocolul de tratament al durerii neuropate asociate cu CIPN corespunde cu cel explicat în Exemplele 2 și 3.

**Metode**

20 Metodele cu privire la animale, inducerea de CIPN (cu paclitaxel), evaluarea alodinie mecanice și analiza statistică corespund cu cele prezentate în Exemplul 3.

CIPN a fost stabilit prin administrarea de paclitaxel la șoarecii C57BL/6J. Paclitaxelul a fost administrat în toate grupurile de studiu de mai jos:

1. Grup 1: paclitaxel plus vehicul (n=8)
2. Grup 2: paclitaxel plus 5% PS (n=8)
- 25 3. Grup 3: paclitaxel plus 1,2% PS (n=8)
4. Grup 4: paclitaxel plus 0,7% sulindac (n=8)
5. Grup 5: paclitaxel plus 5% cremă de lidocaină (n=8)
6. Grup 6: paclitaxel plus pregabalină (10 mg/kg) (n=8)

30 Referitor la tratamentul cu PS, sulindac, și vehicul: 5% hidrogel PS, 1,2% PS, 0,7% sulindac, sau vehicul, au fost aplicate ambelor labe din spate de 3 ori pe zi începând din ziua 0 și s-a continuat până în ziua 15. Cea mai mare concentrație fezabilă de sulindac este de 0,7%, și este echimolară la 1,2% PS.

Referitor la tratamentul cu lidocaină: 5% cremă de lidocaină (un control pozitiv) a fost aplicată o dată la ambele labe din spate ale șoarecilor cu 30 minute înainte de măsurarea PWT.

35 Referitor la tratamentul cu pregabalină: pregabalina la 10 mg/kg, (un control pozitiv) a fost administrată oral o dată, cu o oră înainte de măsurarea PWT.

Pentru a determina rezultatul tratamentului, a fost efectuată evaluarea alodinie mecanice. Suplimentar, în grupările șoarecilor tratați cu vehicul sau 5% PS, a fost efectuată evaluarea alodinie reci (o altă manifestare a CIPN) utilizând testul cu acetonă. Ambele metode de evaluare ale alodinie sunt descrise în Toma W, și colab. Neuropharmacology 2017;117:305-15. Alodinia mecanică și rece sunt determinate la cel puțin o zi distanță la același animal.

40

Pe scurt, pentru alodinia mecanică, răspunsurile pragului de durere au fost măsurate utilizând bine stabilita metodă a filamentelor von Frey în conformitate cu cea efectuată în Exemplele anterioare. Testul PWT a fost efectuat în ziua -8 (înainte de prima doză de paclitaxel), în ziua începerii tratamentului (ziua 0, la care CIPN a fost complet stabilit) și în ziua 14 (tratamentul a continuat până în ziua 15). Pragul mecanic, exprimate ca g, indică forța filamentului von Frey la care a reacționat animalul.

45

Pentru alodinia rece, șoarecii cu CIPN indusă cu paclitaxel au fost tratați cu 5% PS sau vehicul timp de 15 zile după inducerea CIPN. A fost utilizat testul cu acetonă. Pe scurt, acetona a fost aplicată pe suprafața plantară a fiecărei labe din spate. Timpul pe care fiecare șoarece l-a petrecut lingându-se,

ridicând, și/sau scuturând laba din spate înregistrat timp de 60 secunde a fost scorul pentru alodinia rece. Măsurătorile au fost efectuate în ziua -8 (înainte de prima injecție cu paclitaxel), în ziua începerii tratamentului (ziua 0) și apoi în ziua 15.

#### Rezultate

5 După cum era de așteptat, paclitaxelul a indus CIPN, după cum s-a demonstrat prin reducerea alodiniei mecanice de la un scor de  $1,83 \pm 0,14$  g înainte de administrarea paclitaxelului (*medie*  $\pm$  *SEM* pentru acestea și toate valorile ulterioare), până la  $0,55 \pm 0,05$  g în ziua 0 a studiului (odată ce CIPN a fost complet stabilită). Paclitaxelul a sensibilizat de asemenea șoarecii la alodinia rece, după cum s-a evidențiat prin modificările din scorurile acestora înainte și după tratamentul cu paclitaxel ( $4,5 \pm$   
10  $0,24$  sec vs.  $7,1 \pm 0,4$  sec;  $p < 0,0001$ ).

Tratamentul cu PS a îmbunătățit scorul alodiniei mecanice într-o manieră dependentă de doză (Figura 12A). În mod asemănător, tratamentul cu 5% PS a îmbunătățit scorul alodiniei reci. Scorul alodiniei reci al grupului tratat cu PS a fost semnificativ mai scăzut decât cel al grupului tratat cu vehicul ( $3,1 \pm 0,4$  vs  $9,3 \pm 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ) (Figura 12B).

15 Prin contrast, administrarea de sulindac nu a reușit să demonstreze un efect semnificativ asupra PWT, scorul său fiind similar cu cel al vehiculului ( $0,62 \pm 0,05$  g vs.  $0,56 \pm 0,04$  g; statistic ne semnificativ), în timp ce după cum era de așteptat, ambele controale pozitive cu lidocaină și pregabalină au obținut o creștere semnificativă a PWT în comparație cu vehiculul (Figura 12A). Important, 1,2% PS, o concentrație care este echimolară cu a sulindacului 0,7%, a îmbunătățit  
20 semnificativ alodinia mecanică ( $p < 0,0001$ ). Valorile cu privire la alodinia mecanică, corespunzătoare Figurii 12A, sunt furnizate în Tabelul 6.

**Tabelul 6 - PWT în grupurile de studiu**

Grupuri	PWT, g	Valori P
	<i>Medie</i> $\pm$ <i>SEM</i>	
Paclitaxel + vehicul	$0,56 \pm 0,04$	
Paclitaxel + 5% PS	$1,24 \pm 0,07$	5% PS vs. vehicul: $p < 0,0001$
Paclitaxel + 1,2% PS	$0,98 \pm 0,06$	1,2% PS vs vehicul: $p < 0,0001$ 1,2 % PS vs 5% PS: $p < 0,008$
Paclitaxel + sulindac 0,7%	$0,62 \pm 0,05$	Sulindac vs vehicul: NS ( $p = 0,33$ ) Sulindac vs PS 1,2 %: $p < 0,0001$
Paclitaxel + 5% cremă de lidocaină	$1,48 \pm 0,12$	Lidocaină vs vehicul: $p < 0,0001$
Paclitaxel + pregabalină (10 mg/kg)	$1,28 \pm 0,10$	Pregabalină vs vehicul: $p < 0,0001$

#### Concluzii

25 În timp ce s-a dovedit că PS este eficient în tratamentul și prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN (vezi de asemenea Exemplele 1-3), surprinzător, sulindacul, 'părintele' său nefosforilat (un NSAID tipic), nu a reușit să obțină o salvare a PWT la modelul pe șoarece și astfel a eșuat în tratarea durerii neuropate asociate cu CIPN. Aceasta a fost situația, chiar dacă sulindacul a fost administrat la o  
30 doză netoxică maximă și în aceeași manieră și formulare ca PS. Controalele pozitive, lidocaina și pregabalina, cunoscute ca având locuri de acțiune centralizate în analgezie, au demonstrat o reducere semnificativă a durerii asociate cu CIPN, după cum s-a așteptat. Prin urmare, eficacitatea observată pentru PS administrat local este mai similară cu cea a controalelor pozitive care acționează centralizat decât cu compusul său părinte strâns înrudit.

35 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 referitoare la eficacitatea echivalentă a PS și pregabalinei și lidocainei în tratamentul și prevenirea durerii neuropate asociate cu CIPN reflectă locul centralizat de acțiune al PS observat mai sus (*adică*, similar cu cel pentru pregabalină și lidocaină). Aceste observații servesc pentru a demonstra potențialul lui PS în tratamentul durerii neuropate asociate cu CIPN, similar cu analgezicele tipice care acționează centralizat (*de exemplu*,  
40 pregabalină și lidocaina).

#### Exemplul 7: Rezumatul observațiilor

Observațiile de aici demonstrează o activitate analgezică fără precedent a PS în prevenirea și tratarea durerii neuropate asociate cu CIPN utilizând un model bine stabilit pe animale. Corespunzător, experimentele de mai sus demonstrează că PS este capabil să reducă semnalizarea durerii neuropate

cauzate de CIPN, generate de o gamă de compuși chimioterapeutici. S-a aratat că acțiunea mecanicistă a PS împotriva alodinie mecanice afectează patofiziologia comună fiecăruia dintre compușii chimioterapeutici - PS având un efect direct asupra semnalizării durerii neuronale generate de deteriorarea nervului cauzată de compușii chimioterapeutici demonstrând larga aplicabilitate terapeutică a PS în tratamentul durerii neuropate asociate cu chimioterapia. Efectul terapeutic al PS asupra alodinie mecanice este foarte puternic și destul de rapid prin administrarea topică. Într-adevăr, s-a arătat că după administrarea topică, PS urmează o traiectorie ascendentă de-a lungul neuronilor periferici (*de exemplu*, nervul sciatic) către măduva spinării și poate obține un efect analgezic semnificativ în mai puțin de o săptămână și care durează până la două săptămâni. Călea topică furnizează o eliminare sistemică scăzută, interacțiuni reduse cu medicamentul, tolerabilitate crescută a pacientului, și combinație facilă cu medicațiile orale.

Aceste observații demonstrează o activitate nerecunoscută anterior și utilitatea terapeutică a PS, un compus care se încadrează în clasa mai largă de NSAID-uri, dar nu partajează toate proprietățile acestei familii de compuși. De fapt, în contrast cu observațiile anterioare pentru NSAID-uri, datele de aici demonstrează că activitatea PS este mai similară cu cea a agenților analgezici care țintesc direct activitatea neuronală, și cu potențial de acțiune în ambele locuri periferice și centralizate. 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. În modelul de tratare a CIPN, durerea a fost stabilită timp de cinci zile înainte de randomizarea tratamentului, stabilind astfel sensibilitatea centrală demonstrată de către alodinie (în comparație cu linia de bază). Prin urmare, fără a dori o legătură cu teoria, PS are un efect direct asupra semnalizării durerii neuronale, similar cu mecanismul de acțiune al anesteziacelor consacrate. De fapt, rezultatele arată abilitatea PS de a reduce semnalizarea durerii de la sensibilitatea periferică și centrală, implicând ambele locuri de acțiune, periferic și central, pentru activitatea analgezică a acestui compus. Desigur, această activitate este distinctă de rolul stabilit al PS, și al NSAID-urilor tipice, ca agenți antiinflamatori.

Observațiile anterioare referitoare la activitatea PS sunt limitate la activitatea sa antiinflamatorie. 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 în glandele lacrimale de iepure concomitent cu PS. În acest context, activitatea antiinflamatorie a PS conduce la un răspuns inflamator limitat la ConA, prevenind astfel apariția DED. Aceste observații confirmă activitatea antiinflamatorie a PS și sugerează utilitatea acestuia în prevenirea apariției și întreținerea componentelor inflamatorii ale DED. Observațiile din acest model DED acut nu reușesc să ofere nici o dovadă a abilității PS de 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 a fi numai o consecință 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 a nocicepției, efectul opus celui dorit pentru un analgezic. Desigur, indiferent oricărei sugestii privind activitatea analgezică a PS, o astfel de activitate observată într-un model DED acut nu furnizează nici o indicație a unei activități corespunzătoare în durerea neuropată, și sigur nici în durerea neuropată asociată cu CIPN.

Experimentele de aici au fost efectuate într-un model specific pe animale pentru durerea neuropată asociată cu CIPN. Cum s-a evidențiat mai sus, utilizarea de modele adecvate pe animale este critică pentru demonstrarea potențialei eficacități a unui compus într-un anumit tip de durere neuropată. Eficacitate unui medicament împotriva durerii care apare de la neuropatiile periferice nu poate fi extrapolată din eficacitatea sa împotriva altor forme ale durerii, sau chiar a altor forme de durere neuropată. Într-adevăr, formele specifice de durere neuropată diferă în patogeneza lor și necesită astfel agenți terapeutici cu diferite activități pentru tratamentul și/sau prevenirea lor. Terapiile necesită să fie concepute în conformitate cu patofiziologia specifică a durerii neuropate și testate într-un model adecvat. De exemplu, CIPN cauzează deteriorarea nervoasă directă la axonii senzoriali, demielinarea sau deprecierea metabolismului calciului din cauza administrării de agenți chimioterapeutici toxici, în timp ce alte neuropatii pot avea loc ca rezultat al deteriorării extensive a nervilor de către anomalități metabolice (de exemplu, cum s-a văzut în neuropatia periferică diabetică). Prin urmare, efectele asupra ambelor fibre mari și mici diferă între CIPN 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 de durere neuropată adecvat al CIPN, așa cum s-a arătat mai sus. Fără aceste observații, lipsește orice indicație a activității de calmare a durerii, a PS în contextul durerii neuropate asociate cu CIPN.

Observațiile de aici demonstrează că PS are utilitate terapeutică dincolo de cea sugerată pentru NSAID-urile tipice. Astfel de NSAID-uri, de exemplu loxoprofen de sodiu, sunt ineficiente în reducerea

semnalizării durerii în CIPN indusă cu paclitaxel. Mai mult, 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 PS observată aici, corespunzătoare celei a pregabalinei și lidocainei, contrastează cu inabilitatea NSAID-urilor tipice de a furniza un efect analgezic direct asupra neuronilor deteriorați în durerea neuropată cum s-a observat în stadiul anterior al tehnicii. Activitatea distinctă a PS în comparație cu NSAID-urile tipice este confirmată prin comparația cu compusul său părinte, sulindacul, în experimentele de mai sus. Sulindacul nu a reușit să reducă alodonia stabilită (*adică*, cauzată de sensibilizarea neuronilor periferici și centrali), care arată că, spre deosebire de PS, sulindacul nu furnizează un efect analgezic direct asupra neuronilor deteriorați în durerea neuropată cauzată de CIPN. Fără a dori o legătură cu teoria, motivul pentru absența oricărui răspuns la NSAID-urile tipice în stadiul anterior al tehnicii, este probabil că durerea este cauzată de deteriorarea nervului neuropatic, mai degrabă decât de inflamație (*adică*, orice activitate antiinflamatorie a NSAID-urilor tipice nu este suficientă pentru a preveni sau trata durerea neuropată). Corespunzător, activitatea analgezică a PS observată aici este unică și nepartajată cu NSAID-urile tipice. 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 declanșării inițiale 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 și sensibilizarea nervilor). 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 alodonia 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 CIPN. Cum s-a evidențiat mai sus, această activitate depășește activitatea antiinflamatorie anterior 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, probabil similară cu locul și mecanismul de acțiune al analgezicelor consacrate, 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) îi conferă o terapie îmbunătățită pentru durerea neuropată asociată cu CIPN în compartimentul chiar cu aceste analgezice care acționează centralizat.

#### (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- THOMAS J KALEY ET AL: "Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, JOHN WILEY, HOBOKEN, USA, vol. 145, no. 1, 20 January 2009 (2009-01-20), pages 3-14, XP071104838, ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1111/J.1365-2141.2008.07558.X
- WO-A1-2018/064354
- ARGYRIOU ANDREAS A ET AL: "Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 112, no. 5, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 1593-1599, XP002594460, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2008-04-149385 [retrieved on 2008-06-23]
- US-A1- 2013 225 529

#### (57) Revendicări:

1. Fosfosulindac (PS) pentru utilizare în tratarea și/sau prevenirea durerii neuropate asociate cu neuropatia periferică indusă de chimioterapie (CIPN) la un subiect.

2. PS pentru utilizare conform revendicării 1, în care:

- a) tratarea durerii neuropate cuprinde reducerea sau eliminarea durerii neuropate;
- b) prevenirea durerii neuropate cuprinde scăderea incidenței durerii neuropate;

c) tratarea durerii neuropate include reducerea sau eliminarea unuia sau mai multora dintre simptomele senzoriale asociate cu CIPN;

d) prevenirea durerii neuropate include scăderea incidenței unuia sau mai multora dintre simptomele senzoriale asociate cu CIPN,

în care opțional, unul sau mai multe simptome senzoriale este selectat dintre parestezie, senzații de arsură și senzații de electrocutare, de exemplu în care parestezia include una sau mai multe dintre amorțeală, furnicăături, înțepături, sau usturimi.

3. PS pentru utilizare conform revendicării 1 sau 2, în care:

- a) PS reduce, elimină, sau scade incidența semnalizării neuronale implicată în senzația de durere;
- b) PS reduce, elimină, sau scade incidența durerii generate prin sensibilizare periferică;
- c) PS reduce, elimină, sau scade incidența durerii generate prin sensibilizare centrală;
- d) PS reduce, elimină, sau scade incidența semnalizării durerii care apare centralizat;
- e) PS reduce, elimină, sau scade incidența semnalizării durerii care apare în nervul sciatic;
- f) PS reduce, elimină, sau scade incidența semnalizării durerii care apare în ganglionul rădăcinii dorsale;

g) durerea neuropată este alodinia, în care opțional, alodinia este alodinie mecanică și/sau alodinie termică; și/sau

h) durerea neuropată este hiperalgezie.

4. PS pentru utilizare din oricare dintre revendicările precedente, în care subiectul are cancer și a primit sau a fost tratat anterior cu unul sau mai mulți compuși chimioterapeutici, în care opțional unul sau mai mulți compuși chimioterapeutici sunt selectați dintre unul sau mai multe dintre, medicamente pe bază de platină, taxani, medicamente imunomodulatoare, epotilone, alcaloizi vinca, și inhibitori de proteazom, de exemplu în care unul sau mai mulți compuși chimioterapeutici sunt selectați dintre unul sau mai mulți dintre oxaliplatină, cisplatină, carboplatină, taxan, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, talidomidă și analogi ai săi, vincristină, vinblastină, vinorelbină, vindezina, și bortezomib.

5. PS pentru utilizare conform revendicării 4, în care compusul chimioterapeutic este:

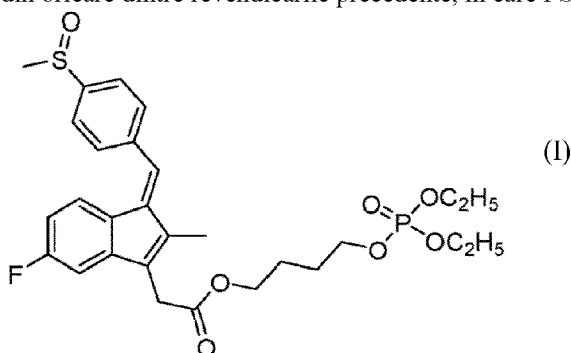
- a) un taxan, de exemplu paclitaxel;
- b) un alcaloid vinca, de exemplu vincristină; sau
- c) un antineoplazic pe bază de platină, de exemplu oxaliplatină.

6. PS pentru utilizare conform revendicării 4 sau 5, în care subiectul:

- a) are un cancer tumoral solid; și/sau
- b) are cancer ovarian, cancer la sân, cancer pulmonar, sindrom Kaposi, și/sau cancer pancreatic.

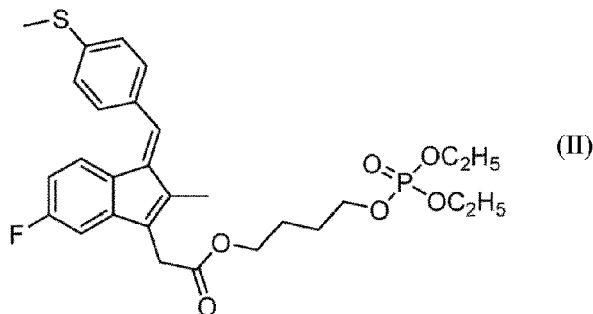
7. PS pentru utilizare din oricare dintre revendicările precedente, în care subiectul este omul.

8. PS pentru utilizare din oricare dintre revendicările precedente, în care PS are formula I (PS-I):



30

9. PS pentru utilizare din oricare dintre revendicările precedente, în care PS are formula II (PS-II):



**10.** PS pentru utilizare din oricare dintre revendicările precedente, în care PS este administrat ca compoziție farmaceutică cuprinzând în plus un excipient acceptabil farmaceutic.

**11.** PS pentru utilizare conform revendicării 10, în care compoziția farmaceutică cuprinzând PS este formulată pentru administrare topică, în care opțional:

- a) compoziția farmaceutică cuprinzând PS este formulată ca semisolid;
- b) compoziția farmaceutică cuprinzând PS este formulată ca lichid;
- c) compoziția farmaceutică cuprinzând PS este o cremă;
- d) compoziția farmaceutică cuprinzând PS este un gel, de exemplu în care gelul este un hidrogel;
- e) compoziția farmaceutică cuprinzând PS este o loțiune;
- f) compoziția farmaceutică cuprinzând PS este un unguent;
- g) compoziția farmaceutică cuprinzând PS este un pulverizator; sau
- h) compoziția farmaceutică cuprinzând PS este formulată ca platură.

**12.** PS pentru utilizare conform revendicării 10 sau 11, în care compoziția farmaceutică cuprinde PS la o concentrație de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 15% g/g din compoziția farmaceutică, în care opțional compoziția farmaceutică care cuprinde PS este la o concentrație de aproximativ 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, de exemplu în care:

a) compoziția farmaceutică cuprinde PS la o concentrație mai mică sau egală cu 8% g/g din compoziția farmaceutică, de exemplu de aproximativ 5% sau de aproximativ 3% g/g din compoziția farmaceutică; sau

b) compoziția farmaceutică cuprinde PS la o concentrație mai mică sau aproximativ egală cu 3% g/g din compoziția farmaceutică, de exemplu de aproximativ 2% sau de aproximativ 1% g/g din compoziția farmaceutică.

**13.** PS pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 10-12, în care:

a) PS este administrat de la aproximativ 0,005 g/10cm<sup>2</sup> până la aproximativ 0,25 g/10cm<sup>2</sup> din zona afectată, în care opțional PS este administrat la:

- I) aproximativ 0,005 g/10cm<sup>2</sup> din zona afectată;
- II) aproximativ 0,01 g/10cm<sup>2</sup> din zona afectată;
- III) aproximativ 0,05 g/10cm<sup>2</sup> din zona afectată;
- IV) aproximativ 0,1 g/10cm<sup>2</sup> din zona afectată;
- V) aproximativ 0,15 g/10cm<sup>2</sup> din zona afectată;
- VI) aproximativ 0,2 g/10cm<sup>2</sup> din zona afectată; sau
- VII) aproximativ 0,25 g/10cm<sup>2</sup> din zona afectată; și/sau

b) PS este aplicat la zona afectată și lăsat pe zona afectată între aproximativ 1 oră și aproximativ 5 ore, opțional:

I) în care PS este aplicat la zona afectată și lăsat pe zona afectată 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; și/sau

II) în care:

- A) PS este îndepărtat de pe zona afectată după perioada de dozare, de exemplu prin spălare; sau
- B) o a doua sau altă aplicare de PS este aplicată la zona afectată după perioada de dozare.

**14.** PS pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 10-13, în care:

- a) PS este aplicat o dată pe zi;
- b) PS este aplicat de două ori pe zi;
- c) PS este aplicat de trei ori pe zi; sau
- d) PS este aplicat de patru ori pe zi.

**15.** PS pentru utilizare conform revendicării 13 sau 14, în care PS este administrat într-o compoziție farmaceutică.

FIG. 1

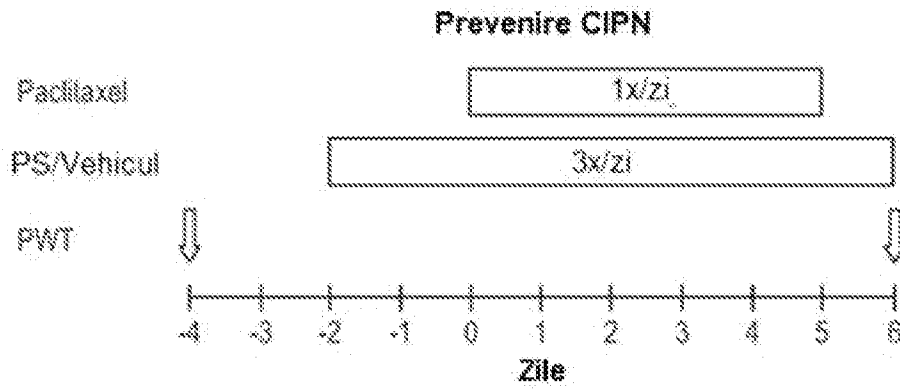


FIG. 2

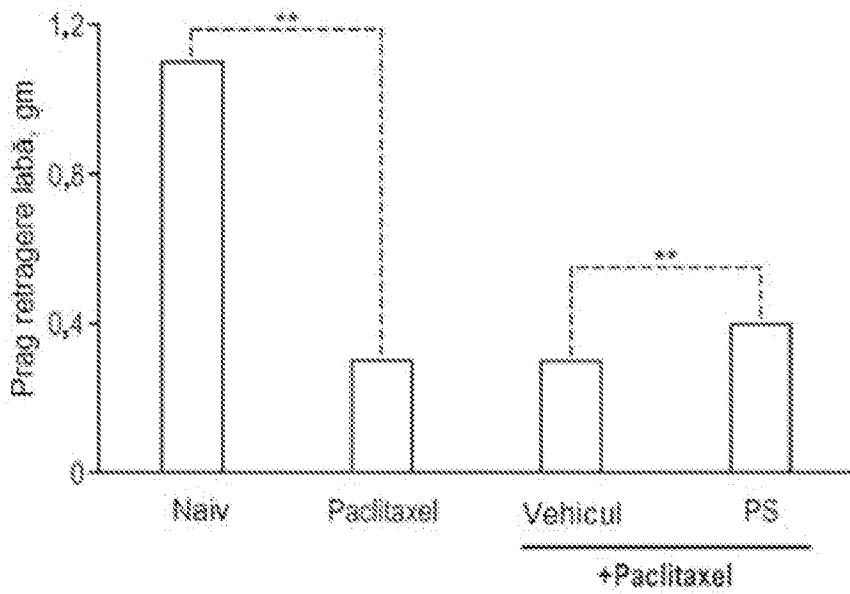


FIG. 3

Tratament CIPN

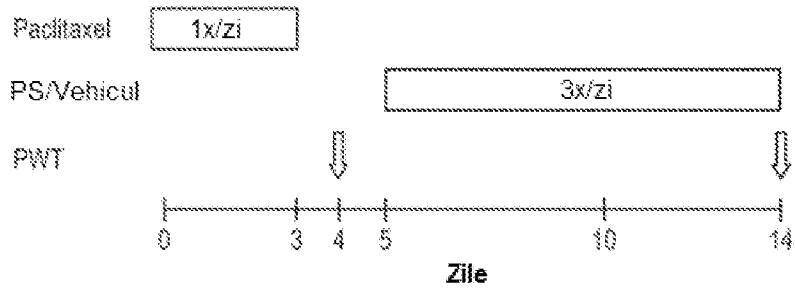


FIG. 4

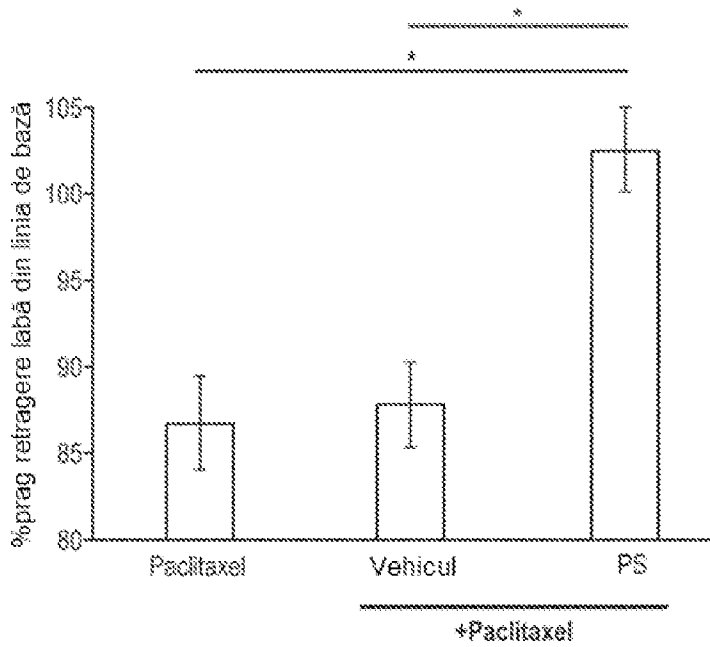


FIG. 5

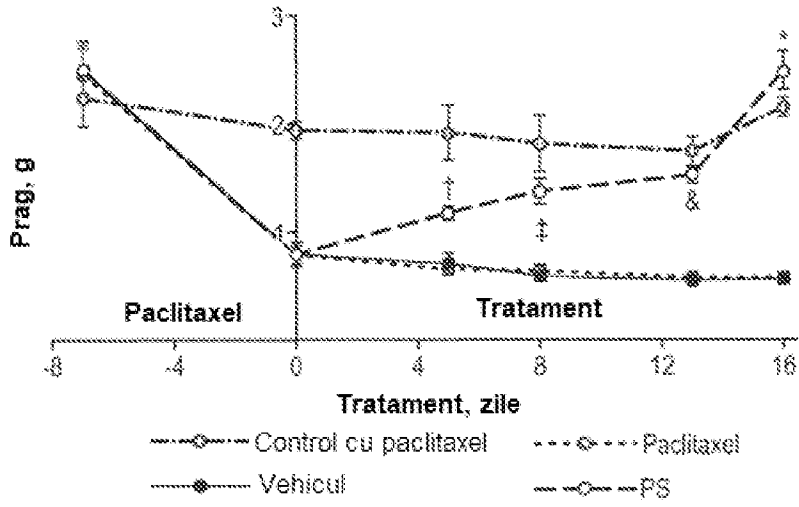


FIG. 6

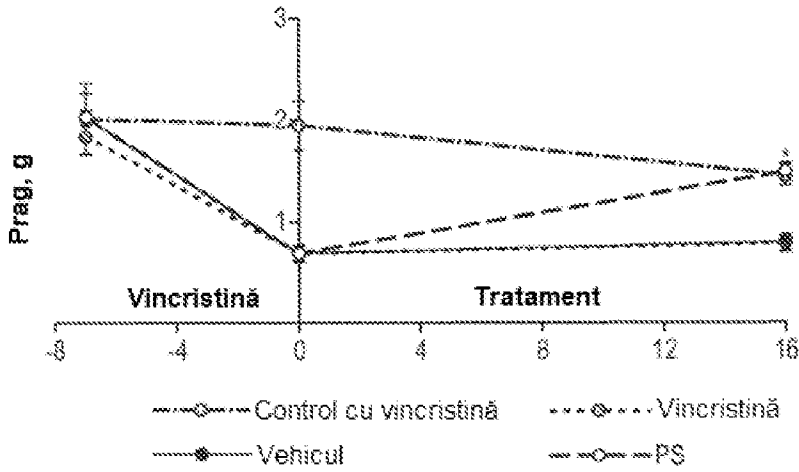


FIG. 7

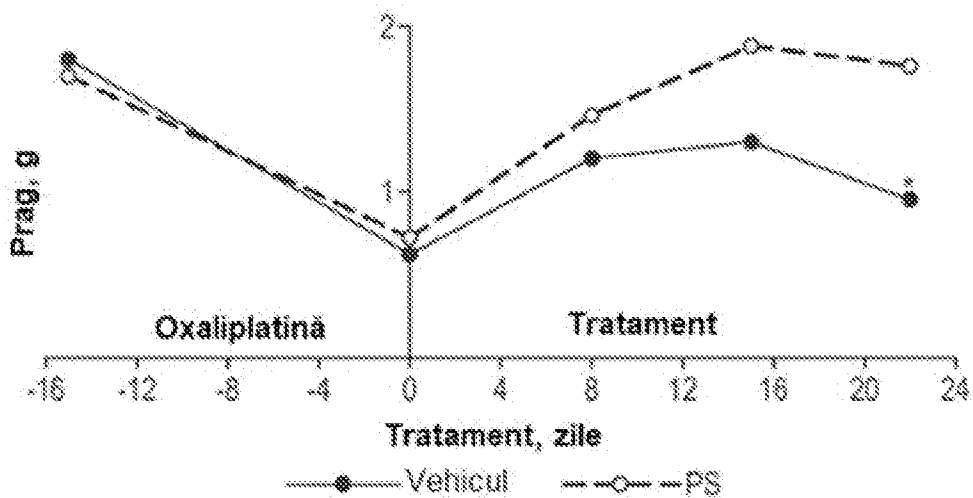


FIG. 8

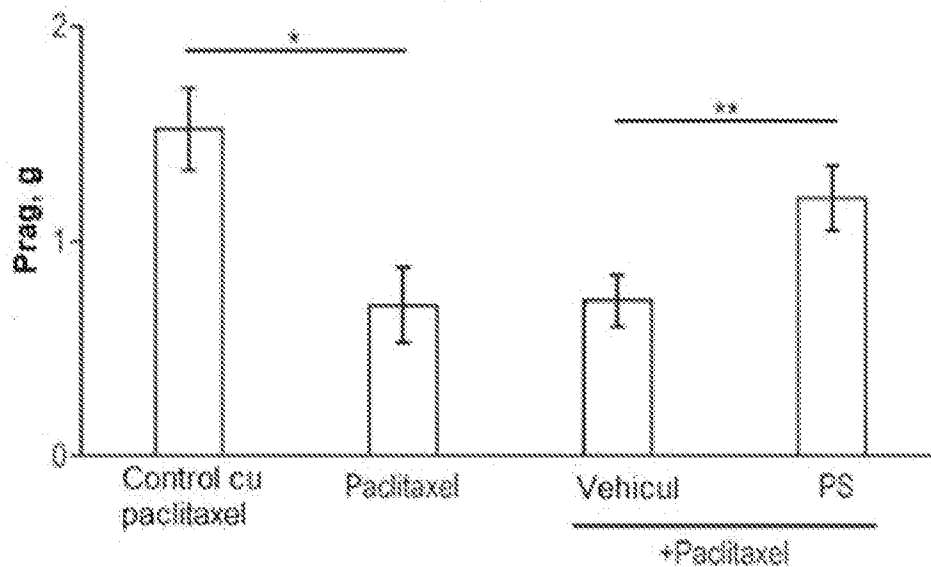


FIG. 9

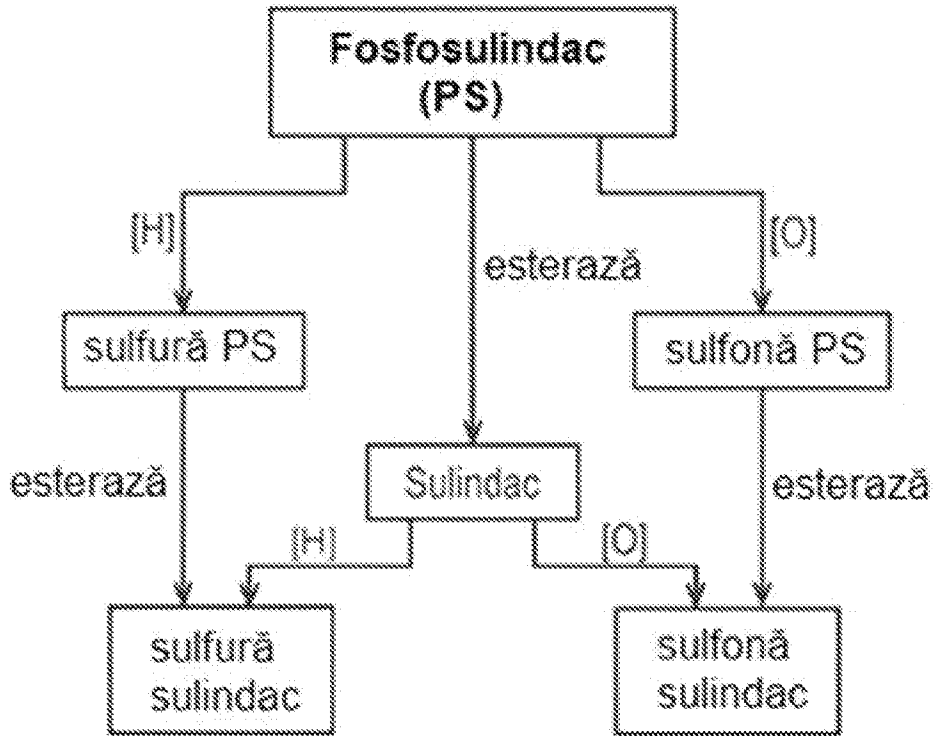


FIG. 10

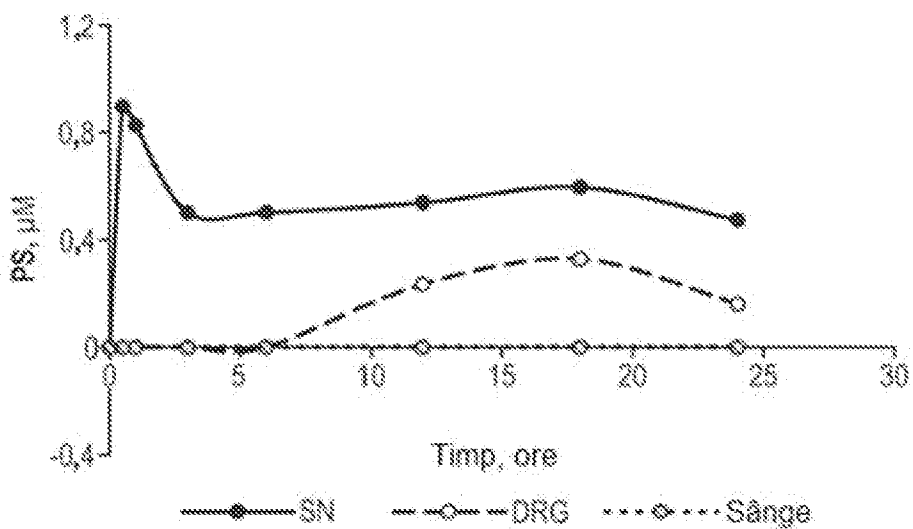
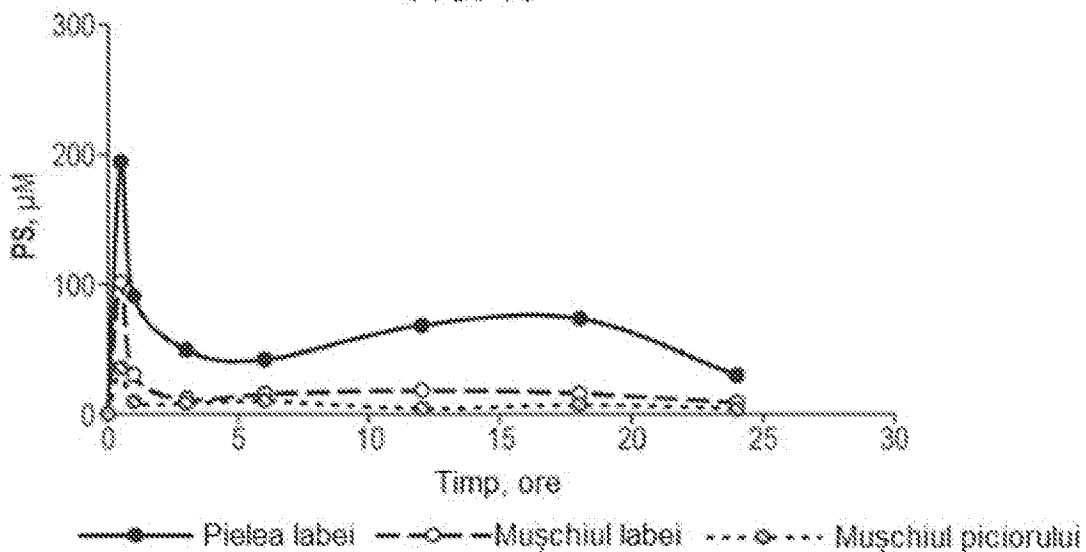


FIG. 11

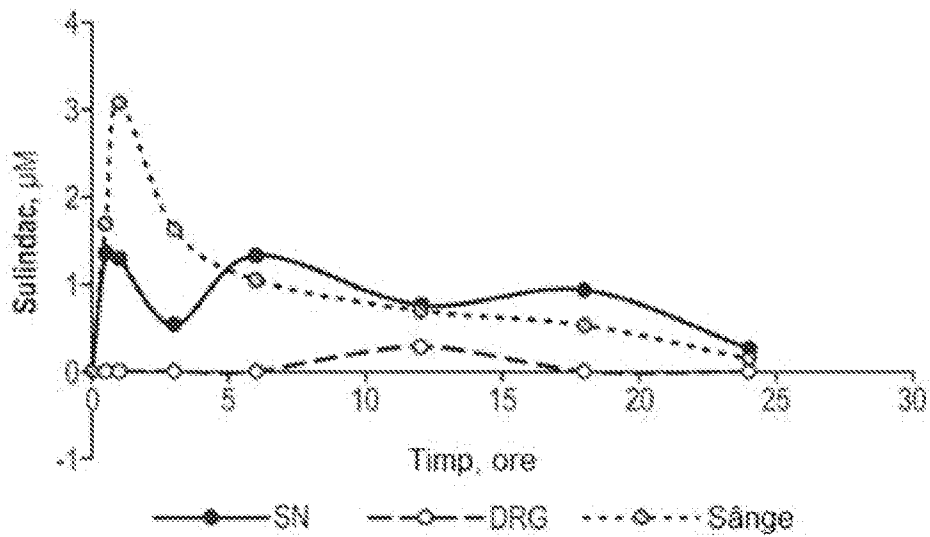
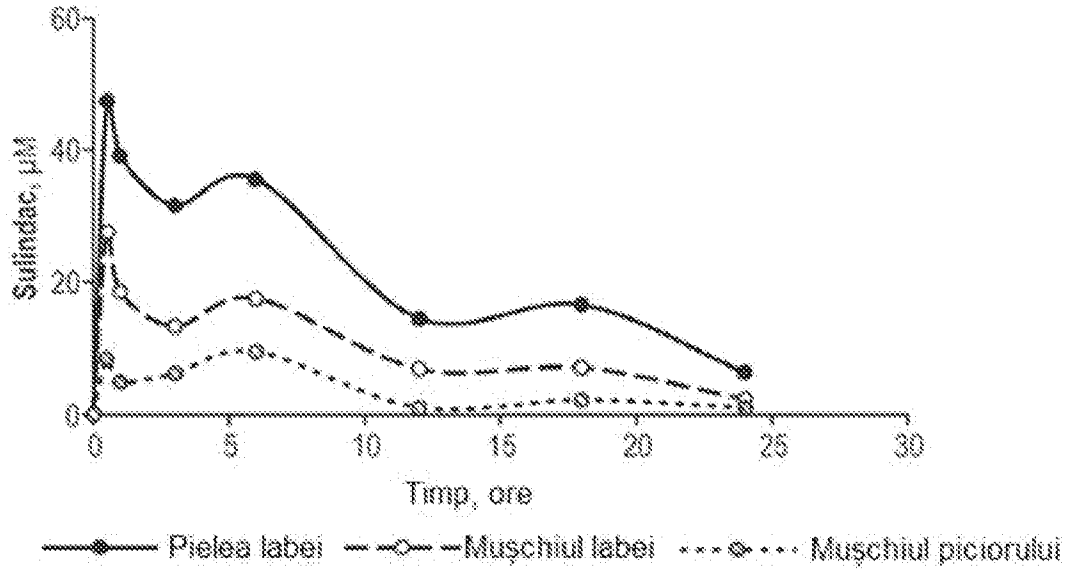


FIG. 11 (cont)

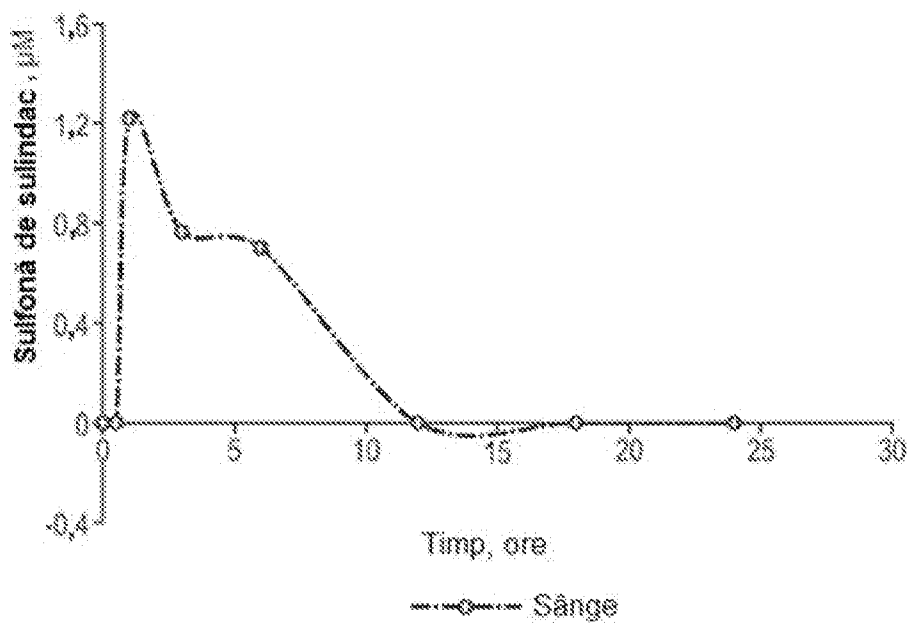
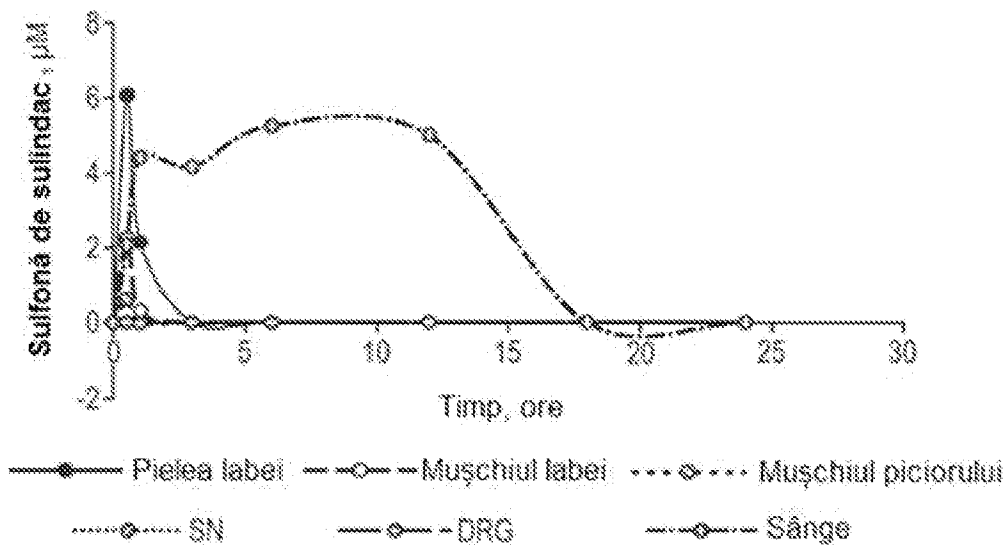


FIG. 12A

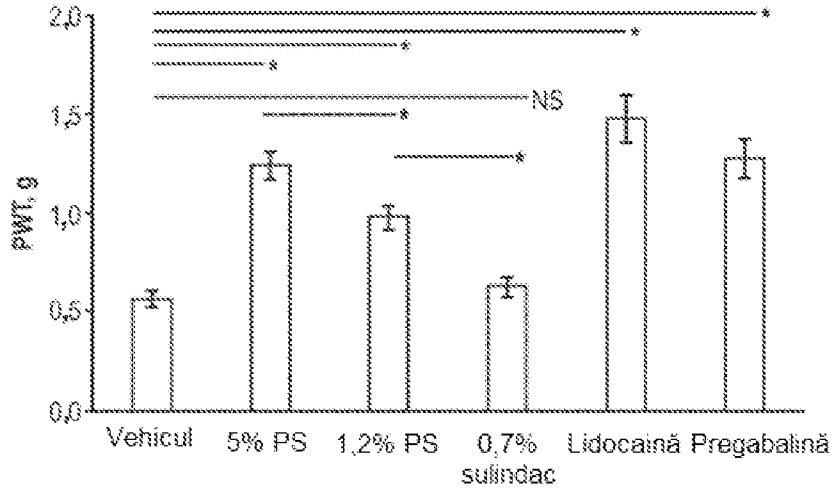


FIG. 12B

