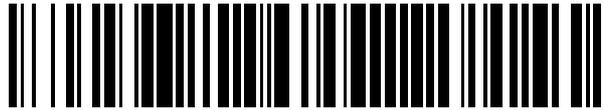


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 197**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/352** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61K 31/401** (2006.01)  
**A61K 31/4168** (2006.01)  
**A61K 31/4402** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07798778 .2**  
96 Fecha de presentación: **19.06.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2043625**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Inhibidores de NFKA/PPAB para tratar dolor localmente**

30 Prioridad:

**26.07.2006 US 460012**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**05.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**05.12.2012**

73 Titular/es:

**MEDTRONIC, INC. (100.0%)  
710 MEDTRONIC PARKWAY  
MINNEAPOLIS MN 55432-5604, US**

72 Inventor/es:

**BURRIGHT, ERIC N.;  
SHAFFER, LISA L.;  
MCKAY, BILL y  
ZANELLA, JOHN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 392 197 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de NFKA/PPAB para tratar dolor localmente.

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a sistemas y métodos para contribuir al tratamiento local del dolor. Más específicamente, los sistemas y métodos de la presente invención contribuyen al tratamiento local del dolor por inhibir la familia NFkB de factores de transcripción.

### Antecedentes de la invención

10 El dolor puede dividirse en dos tipos: dolor agudo y dolor neuropático. El dolor agudo se refiere al dolor experimentado cuando un tejido está dañándose o se ha dañado. El agudo sirve al menos para dos propósitos fisiológicamente ventajosos. En primer lugar, advierte de estímulos ambientales peligrosos (tales como objetos muy calientes o puntiaudos) por desencadenamiento de respuestas reflejas que terminan el contacto con los estímulos peligrosos. En segundo lugar, si las respuestas reflejas no evitan eficazmente los estímulos ambientales peligrosos, o resulta de cualquier otro modo lesión o infección tisular, el dolor agudo facilita comportamientos de recuperación. Por ejemplo, el dolor agudo asociado con una lesión o infección estimula al organismo a proteger el área comprometida contra la agresión o uso ulterior mientras se cura la lesión o infección. Una vez que se ha eliminado el estímulo ambiental peligroso, o se ha resuelto la lesión o infección, el dolor agudo termina, una vez atendido su propósito fisiológico.

15 En contraste con el dolor agudo, el dolor neuropático no sirve para ningún propósito beneficioso. El dolor neuropático se presenta cuando el dolor asociado con una lesión o infección continúa en un área una vez que se ha resuelto la lesión o infección. La base biológica para este tipo de dolor que existe en ausencia de lesión física o infección tuvo desconcertados a los científicos durante muchos años. Recientemente, sin embargo, se ha demostrado que el dolor neuropático está causado, al menos en parte, por una activación continuada (e innecesaria) del sistema inmunitario después que se ha curado una lesión o infección. Véase, por ejemplo, WATKINS & MAIER (2004), PAIN, CLINICAL UPDATES, 1-4.

20 La activación local del sistema inmunitario comienza cuando las células dañadas secretan señales que reclutan células del sistema inmunitario en el área. Un tipo de célula reclutada del sistema inmunitario es el macrófago. Los macrófagos liberan interleuquina-1 beta ("IL-1 $\beta$ "), interleuquina-6 ("IL-6") y el factor alfa de necrosis tumoral ("TNF $\alpha$ "), citoquinas pro-inflamatorias fuertemente implicadas en la orquestación de los efectos fisiológicos inmediatos y locales de lesión o infección. Por ejemplo, una vez liberadas, las citoquinas pro-inflamatorias promueven inflamación (hinchamiento y enrojecimiento causados por flujo sanguíneo incrementado al área que suministra más rápidamente las células reclutadas del sistema inmunitario) así como sensibilidad incrementada al dolor (por aumento de la excitabilidad y transmisión de nervios sensoriales que conducen la información del dolor al cerebro). Así pues, las citoquinas pro-inflamatorias están involucradas en los efectos beneficiosos fisiológicos y de recuperación del dolor agudo.

25 Normalmente, después que una lesión o infección se cura, la respuesta local del sistema inmunitario cesa, la inflamación retrocede, y la sensibilidad incrementada al dolor disminuye. En algunos individuos, sin embargo, las señales que terminan la respuesta del sistema inmunitario no son totalmente eficaces y la actividad de las citoquinas pro-inflamatorias en el área se mantiene activa. Estos individuos, los nervios sensoriales que conducen la información del dolor al cerebro se mantienen sensibilizados en ausencia de lesión o infección y los individuos pueden experimentar dolor neuropático.

30 La ciática proporciona un ejemplo de dolor que puede experimentar transición de dolor agudo a dolor neuropático. La ciática se refiere a dolor asociado con el nervio ciático que va desde la parte inferior de la médula espinal (la región lumbar), y desciende por la parte posterior de la pierna llegando hasta el pie. La ciática puede estar causada por un disco herniado. El disco herniado conduce por sí mismo a la activación local del sistema inmunitario. El disco herniado puede dañar también la raíz nerviosa por pinzamiento o compresión de la misma, conduciendo a una activación adicional del sistema inmunitario en el área. En la mayoría de los individuos, el dolor agudo y la activación del sistema inmunitario asociada con la lesión cesan una vez que el daño se ha reparado. Sin embargo, en aquellos individuos en los que la activación del sistema inmunitario no se anula por completo, puede resultar dolor neuropático.

35 Como sugiere lo que antecede, la inhibición de las acciones de las citoquinas pro-inflamatorias puede proporcionar una estrategia eficaz para el tratamiento de dolor, tanto agudo como neuropático. Sin embargo, la inhibición del sistema inmunitario es problemática como tratamiento general, dado que deja al individuo vulnerable a la infección e incapaz de reparar eficazmente las lesiones tisulares. Por tanto, los tratamientos sistémicos que inhiben las citoquinas pro-inflamatorias en todo el cuerpo no son apropiados por regla general excepto en los casos más extremos de dolor neuropático. Otros tratamientos análogos del dolor no son eficaces o apropiados para tratamiento del dolor agudo o neuropático causado por citoquinas pro-inflamatorias. Por ejemplo, los narcóticos no tratan el dolor mediado por las citoquinas pro-inflamatorias debido a que los narcóticos bloquean los receptores opiáceos, un tipo de receptor no

implicado directamente en muchos efectos de las citoquinas pro-inflamatorias. Por consiguiente, existe necesidad de un tratamiento del dolor administrado localmente que suprima las acciones de las citoquinas pro-inflamatorias.

5 Por regla general, para que una proteína tal como una citoquina pro-inflamatoria ejerza su efecto, la célula que utiliza o secreta la proteína tiene que producir la misma. Para producir una proteína, la célula hace primeramente una copia de la secuencia del gen de la proteína en el núcleo de la célula (este proceso se conoce como transcripción). Los factores de transcripción son proteínas reguladoras que inician el proceso de la transcripción por fijación con DNA. Después de la transcripción, la copia recién producida de la secuencia genética que codifica la proteína (denominada RNA mensajero ("mRNA")) sale del núcleo y es transportada a una región de la célula que contiene ribosomas. Los ribosomas ayudan a la lectura de la secuencia del mRNA y crean la proteína codificada por el mismo. Este proceso de síntesis de nuevas proteínas se conoce como traducción. Una diversidad de factores afectan a la velocidad y eficiencia de la transcripción y la traducción. Uno de estos factores incluye la regulación intracelular de los factores de transcripción.

10 La familia NFκB es un grupo de factores de transcripción que juega un papel esencial en la respuesta inflamatoria por regulación de la transcripción de una diversidad de genes que codifican citoquinas pro-inflamatorias (TNFα, IL-1β, IL-6), quimioquinas (IL-8, MIP1α), enzimas efectoras inducibles (iNOS y COX-2), y otras moléculas. Las citoquinas pro-inflamatorias que son reguladas en sentido creciente por NFκB, tales como TNFα e IL-1β, pueden activar también directamente el camino de NFκB, estableciendo así un bucle autorregulador que puede dar como resultado inflamación y dolor crónicos. Se ha demostrado que la activación de los caminos NFκB es importante en la patogénesis de muchas enfermedades crónicas inflamatorias que incluyen artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoartritis, osteólisis, tendinitis, ciática, disco herniado, estenosis, miopatía, dolor en la parte baja de la espalda, dolor facetar, tendinitis, síndrome de túnel carpiano, síndrome de túnel tarsiano, y síndrome de espalda fallida.

15 Así pues, la inhibición del camino NFκB es una estrategia terapéutica atractiva para el tratamiento de los trastornos inflamatorios y del dolor. El bloqueo eficaz del camino NFκB podría dar como resultado niveles más bajos de un conjunto de moléculas que incluyen citoquinas pro-inflamatorias que contribuyen a la inflamación y el dolor. Sin embargo, dado que NFκB está implicado también en la fisiología celular normal, tal como el montaje de una respuesta inmune eficaz, la inhibición sistémica de este camino podría dar como resultado efectos secundarios graves. Por estas razones, la minimización de la exposición sistémica de los animales a compuestos inhibidores de NFκB es un componente importante de una estrategia terapéutica segura.

#### Técnica anterior

20 US 2005/095.246 (Shafer) describe métodos y positivos para atenuar el factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mediadores pro-inflamatorios en el CNS para el tratamiento de trastornos neurológicos, neurodegenerativos, neuropsiquiátricos, dolor y lesión cerebral. Más particularmente, se describen agentes bloqueantes que están direccionados a señales intracelulares y efectos aguas abajo asociados con la producción y secreción de TNF. Los dispositivos descritos incluyen dispositivos de suministro de terapias que comprenden un depósito capaz de alojar un agente bloqueante del TNF y un catéter acoplado operativamente al dispositivo y adaptado para suministrar el agente bloqueante del TNF a un sitio diana en un individuo. Shafer se refiere específicamente a diversos agentes modificadores del TNF, que incluyen un derivado de pirrolidina-ditiocarbamato (PDTC) y el inhibidor de IKK-B al que se hace referencia como BMS 345.541. Un compuesto puede administrarse por vía periespinal.

25 US 5.801.188 (Hassenbusch III) describe métodos para administración intraespinal de cantidades terapéuticamente eficaces de clonidina para alivio del dolor agudo y crónico.

30 WO 2004/039.355 (Polymerix Corporation) describe formulaciones de partículas inyectables (v.g., microesferas) que pueden utilizarse para inyección intra-articular. Estas formulaciones están constituidas por polímeros biocompatibles que se biodegradan para generar NSAIDs, y son útiles para tratamiento de articulaciones inflamadas, proporcionando así un alivio seguro y de larga duración del dolor y el hinchamiento de las articulaciones.

35 US 2004/065.364 (Oz turk) describe composiciones para alivio del dolor transdérmico que comprenden amitriptilina, clonidina, quetamina y un anti-inflamatorio en una base.

EP 1.405.646 A2 (Fang-Yu) describe una terapia para tratamiento del dolor que comprende una sal diclofenaco de lidocaína para el tratamiento del dolor, particularmente por administración tópica o parenteral. La porción diclofenaco de la sal puede reemplazarse por otro NSAID y la porción lidocaína puede reemplazarse con otro anestésico local.

#### Sumario de la invención

40 Las realizaciones de acuerdo con la presente invención pueden tratar el dolor por la administración local de uno o más compuestos que inhiben el camino NFκB. La administración local de estos compuestos ayuda a prevenir efectos secundarios indeseables, tales como inmunosupresión, asociados con la administración sistémica de fármacos.

5 Específicamente, una realización de acuerdo con la presente invención es un compuesto inhibidor de NFκB para uso en el tratamiento del dolor asociado con ciática o disco herniado o dolor radicular por administración local a un paciente en necesidad de ello, en donde el inhibidor se selecciona de sulfasalazina o sulindac o combinaciones de los mismos. La administración de los compuestos inhibidores de NFκB puede inhibir la producción de una o más citoquinas pro-inflamatorias seleccionadas del grupo constituido por interleuquina 1 beta (IL-1β), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) e interleuquina-6 (IL-6).

10 De acuerdo con la presente invención, el compuesto inhibidor de NFκB puede administrarse localmente a la región periespinal de la columna vertebral o puede administrarse localmente al espacio foraminal, el espacio epidural o el espacio intratecal de la médula espinal. Estos compuestos pueden administrarse también localmente por una ruta de administración seleccionada del grupo constituido por un catéter y una bomba de fármaco, una o más inyecciones locales, liberación de polímero, y combinaciones de las mismas.

El inhibidor de la presente invención puede utilizarse para tratar dolor de ciática y/o dolor radicular y disco herniado.

15 La presente invención abarca regímenes de dosificación. En un régimen de dosificación de acuerdo con la presente invención, el régimen de dosificación comprende un compuesto inhibidor de NFκB seleccionado de sulfasalazina o sulindac o combinaciones de los mismos e información de instrucciones que dirige la administración los compuestos inhibidores de NFκB para el tratamiento local del dolor.

20 De acuerdo con la presente invención, los compuestos inhibidores de NFκB pueden administrarse localmente a la región periespinal de la columna vertebral o localmente al espacio foraminal, el espacio epidural o el espacio intratecal de la médula espinal. Los compuestos inhibidores de NFκB pueden administrarse localmente por una ruta de administración seleccionada del grupo constituido por un catéter-y una bomba de fármaco, una o más inyecciones locales, liberación de polímero, y combinaciones de las mismas.

25 La presente invención puede incluir uno o más de: (i) una forma de administración en general; (ii) una forma de administración que comprende un catéter y bomba de fármaco, (iii) una forma de administración que comprende una o más jeringuillas para inyecciones locales, (iv) una forma de administración que comprende composiciones adaptadas para la liberación de polímero y (v) combinaciones de los mismos.

La presente invención incluye también composiciones. En una realización de las composiciones de acuerdo con la presente invención, la composición comprende un compuesto inhibidor de NFκB seleccionado de sulfasalazina o sulindac o combinaciones de los mismos en donde los uno o más compuestos inhibidores de NFκB están direccionados para ser administrados localmente para tratamiento del dolor como se ha definido arriba.

### 30 **Breve descripción de las figuras**

FIG. 1 muestra una representación esquemática del camino de activación de NFκB.

FIGS. 2 y 3 muestran el efecto del inhibidor de NFκB sulfasalazina sobre la sensibilidad al dolor como se mide por latencias de retirada de la pata.

35 FIG. 4 muestra el efecto del inhibidor de NFκB sulfasalazina sobre la sensibilidad al dolor como se mide en un paradigma de alodinia mecánica.

FIGS. 5A-5B muestran el efecto de inhibidores adicionales de NFκB sobre la sensibilidad al dolor medido por latencias de retirada de la pata y en un paradigma de alodinia mecánica.

40 FIG. 6 muestra el efecto de dosis bajas de sulindac sobre la sensibilidad al dolor medida por latencias de retirada de la pata.

### 40 **Descripción detallada**

45 Si bien la sensación de dolor puede servir para propósitos beneficiosos, en muchos casos, tales como el dolor neuropático (que ocurre en ausencia de lesión o infección) esto no ocurre y es sumamente indeseable. Se cree que el dolor problemático que requiere tratamiento está causado al menos en parte por activación local del sistema inmunitario. La activación local del sistema inmunitario está mediada en gran parte por citoquinas pro-inflamatorias que incluyen interleuquina-1 beta ("IL-1β"), factor de necrosis tumoral alfa ("TNFα") e interleuquina-6 ("IL-6"). La ciática proporciona un ejemplo no limitante de dolor que puede estar causado por actividad de citoquinas pro-inflamatorias locales.

Como sugiere lo anterior, la inhibición de las acciones de citoquinas pro-inflamatorias puede proporcionar una estrategia eficaz para tratamiento del dolor. Sin embargo, La inhibición del sistema inmunitario es problemática como tratamiento general debido a que deja a un individuo vulnerable a la infección e incapaz de reparar eficazmente lesiones tisulares.

Así pues, los tratamientos que inhiben sistémicamente la citoquinas pro-inflamatorias en todo el cuerpo son únicamente apropiados en los casos más extremos.

Para que una proteína tal como una citoquina pro-inflamatoria ejerza efecto, la célula que utiliza o secreta la proteína tiene que producir la misma. Por tanto, una vía para inhibir las acciones locales de las citoquinas pro-inflamatorias consiste en inhibir los mecanismos intracelulares que conducen a su producción y liberación. La familia NFκB es el grupo primario de factores de transcripción que juega un papel esencial en la regulación de la transcripción de los genes codificantes de citoquinas pro-inflamatorias (TNFα, IL-1β, IL-6), quimioquinas (IL-8, MIP1α), enzimas efectoras inducibles (iNOS y COX-2), y otras moléculas. Así pues, la inhibición del camino NFκB es una estrategia terapéutica atractiva para el tratamiento de trastornos inflamatorios y dolorosos. El bloqueo eficaz del camino NFκB puede dar como resultado niveles inferiores de un conjunto de moléculas que incluyen citoquinas pro-inflamatorias y contribuyen a la inflamación y el dolor. Sin embargo, dado que NFκB está implicada también en la fisiología celular normal tal como el montaje de una respuesta inmunitaria eficaz, la inhibición sistémica del camino puede dar como resultado efectos secundarios graves. Por ejemplo, la inhibición global del camino NFκB en animales adultos puede hacerlos susceptibles a infecciones oportunistas. Adicionalmente, estudios de direccionamiento de genes en ratones han demostrado que la desactivación completa de prácticamente cualquier miembro del camino NFκB (al menos durante el desarrollo) da como resultado defectos importantes del sistema inmunitario y/o letalidad del embrión. Por estas razones, la minimización de la exposición sistémica de los animales a los compuestos inhibidores de NFκB es un componente importante para una estrategia terapéutica segura del tratamiento del dolor.

La familia de factores de transcripción de NFκB representa un grupo de proteínas estructuralmente afines y conservadas a lo largo de la evolución que incluyen cinco miembros en los mamíferos: Rel (c-Rel), RelA (p65), RelB, NFκB1 (p50), y NFκB2 (p52). Estas moléculas forman factores de transcripción funcionales por complejación en hetero- u homodímeros de las subunidades proteínicas NFκB/Rel. La forma más prevaleciente de NFκB es un heterodímero de las subunidades p65 y p50.

La activación del camino NFκB (véase FIG. 1) está regulada por un una serie de eventos. En las células no estimuladas, NFκB es secuestrado en el citoplasma en una forma inactiva, unida a proteínas reguladoras denominadas inhibidores de κB (IκB). Una diversidad de estímulos que incluyen citoquinas pro-inflamatorias tales como TNFα e IL-1β inducen la fosforilación de las proteínas IκB (IκBα e IκBβ) en residuos serina específicos del terminal NH<sub>2</sub>. Las proteínas IκB fosforiladas son rápidamente ubiquinadas y degradadas por el proteasoma. Las proteínas NFκB liberadas son capaces luego de translocarse al núcleo celular e inducir la transcripción de una diversidad de genes que contienen sus secuencias de reconocimiento cognadas de fijación de DNA.

Un paso clave en la activación de NFκB descrita en el párrafo anterior es la fosforilación de las proteínas IκB. Este evento de fosforilación está mediado por un complejo de proteínas específico conocido como IκB quinasa (IKK). IKK está compuesto por dos subunidades catalíticas IKKα e IKKβ, y una subunidad reguladora denominada modulador esencial de NFκB (NEMO) o IKKγ. Las células deficientes en IKKα o IKKβ retienen cierta actividad inducible de NFκB que sugiere sus funciones distintas en la activación del camino NFκB. Inversamente, en las células que carecen de IKKγ, la activación de NFκB está totalmente bloqueada por la inducción de una diversidad de estímulos (que incluyen la exposición a TNFα, IL-1, lipopolisacáridos (LPS)).

Con respecto al uso de inhibidores de NFκB para tratar el dolor, se ha demostrado que las inyecciones endoneurales de un señuelo de factor de transcripción de NFκB (en el sitio de la lesión periférica) reduce significativamente la hiperalgesia térmica en un modelo de dolor neuropático en la rata. En este modelo, la inhibición de NFκB da también como resultado niveles más bajos de una diversidad de mediadores pro-inflamatorios (que incluyen TNFα, IL-1β, IL-6, IFN-γ, e iNOS). Sakaue et al., (Neuroreport. 2001, 12(10): 2079). Se ha demostrado también que la administración medular de inhibidores de NFκB (señuelos ODN y pirrolidina-ditiocarbamato (PDTC)) reduce la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica en el modelo de dolor inflamatorio del Adyuvante Completo de Freund (CFA). Lee et al., (Euro J. Neurosci. 2004, 19:3375). Adicionalmente, Tegeder: et al., (J Neurosci. 2004, 24(7):1637) han comunicado que un inhibidor específico de IKK-β (S1627) reduce la hiperalgesia en modelos de dolor inflamatorio y neuropático (inflamación de la pata inducida por zimósán) en las ratas. Adicionalmente, este inhibidor reduce también la alodinia táctil en el modelo de lesión por constricción crónica (CCI) de dolor neuropático. Estos estudios demuestran la eficacia del bloqueo del camino NFκB en el tratamiento de la inflamación y el dolor neuropático.

La publicación de solicitud de patente número US2005/0095246A1, también en tramitación ("la solicitud '146") describe técnicas para tratar trastornos neurológicos por atenuación de la producción de mediadores pro-inflamatorios. La solicitud '246 describe el uso de dispositivos tales como bombas/catéteres y depósitos de fármaco basados en polímeros para el suministro local (periférico, intratecal, intraparenquimático) de inhibidores de mediadores pro-inflamatorios (con inclusión de miembros del camino NFκB; IKKα, β y γ) para tratar trastornos inflamatorios. Las realizaciones descritas en la presente solicitud parten de estas descripciones iniciales y proporcionan también nuevos compuestos que inhiben localmente NFκB en el tratamiento local del dolor por la administración local de estos compuestos.

## Ejemplos

El modelo animal de comportamiento de la rata de lesión por constricción crónica ("CCI") se seleccionó para evaluar la eficacia de los inhibidores de NFκB como tratamiento del dolor. Este modelo puede mimetizar el dolor asociado con la ciática en los humanos. Para inducir CCI, cada animal se anestesió por inyección intraperitoneal ("i.p.") de pentobarbital sódico a una dosis de 60 mg/kg de peso corporal. El nervio ciático común derecho del animal se dejó al descubierto y se liberó del tejido adherente a mitad del muslo por separación del músculo (bíceps femoral) por disección directa. Se realizaron cuatro ligaduras flojas distanciadas 1 mm, utilizando cuerda de tripa crómica (sutura absorbible 4-0, Jorgensen Laboratories Inc., Loveland, CO).

El test de comportamiento de los animales para hiperalgesia térmica se realizó los días -2 (línea base), 7, 14 y 21 después de la CCI. Los animales se pusieron en la cámara de plástico transparente de un instrumento de analgesia plantar y se dejaron aclimatar al entorno durante 15 min. Después del periodo de aclimatación, se aplicó un estímulo de fuente de haces radiantes (calor) a la pata posterior CCI de cada animal. El dispositivo de fuente de calor se ajustó a una intensidad de 50, y se estableció un periodo de latencia máximo de 15 segundos para prevenir el daño tisular de acuerdo con las recomendaciones del fabricante del instrumento. Si se producía una retirada de la pata dentro del periodo de 15 segundos, un control automático interrumpía tanto el estímulo como el cronómetro, desconectando el haz radiante y registrando la latencia de tiempo hasta la retirada de la pata. Los datos se analizaron usando análisis de la varianza de una sola vía en cada día del test.

### Ejemplo 1

Se asignaron aleatoriamente los animales a grupos de tratamiento y se les administraron compuestos de control o de test como sigue: los animales recibieron inyecciones intraperitoneales (IP) de vehículo (1 x Solución Salina Tamponada con Fosfato; PBS) o el inhibidor de TNFα basado en proteínas Enbrel® como control positivo (3,0 mg/kg cada 3 días; Immunex Corp., Seattle, WA), o inyecciones subcutáneas (SC) diarias de sulfasalazina, un inhibidor de molécula pequeña de NFκB a una dosis de 5,0 ó 50,0 mg/kg.

FIG. 2 demuestra que el inhibidor de las citoquinas pro-inflamatorias basado en proteínas Enbrel® es eficaz para inhibir el dolor asociado con CCI todos los días del test. Los inhibidores de NFκB, sin embargo, eran más eficaces para inhibir el dolor asociado con CCI todos los días del test. Específicamente, los animales que recibieron vehículo demostraban latencias medias de retirada de la pata de aproximadamente 45%, 50% y 53% por encima de la línea base los días de test 7, 14 y 21 respectivamente. Los animales que recibieron Enbrel® exhibían latencias medias de retirada de la pata de aproximadamente 60%, 63% y 75% por encima de la línea base los días de test 7, 14 y 21 respectivamente. Los animales que recibieron 5 mg/kg de sulfasalazina exhibieron latencias medias de retirada de la pata de aproximadamente 80%, 83% y 87% por encima de la línea base, mientras que los que recibieron 50 mg/kg exhibieron latencias medias de retirada de la pata de aproximadamente 74%, 79% y 83% por encima de la línea base los días 7, 14 y 21 respectivamente. Estos datos demuestran que la inhibición de NFκB puede proporcionar un mecanismo eficaz para reducir la sensibilidad al dolor.

### Ejemplo 2

En un estudio subsiguiente, se evaluaron dosis adicionales inferiores de sulfasalazina respecto a su eficacia como tratamiento del dolor utilizando el modelo CCI. Específicamente, se utilizaron los mismos métodos que se han descrito arriba. Se administró sulfasalazina a dosis de 5,0, 1,0 o 0,2 mg/kg. Como puede verse en FIG. 3, los animales de control que recibieron vehículo exhibieron latencias de retirada de la pata que promediaban un aumento de aproximadamente 45%, 41% y 31% por encima de la línea base los días de test 7, 14 y 21 respectivamente. Los animales de control positivo que recibieron el inhibidor de TNFα basado en proteínas Enbrel® aumentaban las latencias de retirada de la pata hasta aproximadamente 51%, 63% y 62% por encima de la línea base los días de test 7, 14 y 21 respectivamente. Nuevamente, sin embargo, todas las dosis de sulfasalazina aumentaban aún más las latencias de retirada de la pata todos los días del test (hasta un promedio comprendido entre aproximadamente 65% y aproximadamente 85% por encima de las medidas de la línea base todos los días del test), sugiriendo de nuevo que la sulfasalazina y la inhibición de NNGK pueden proporcionar un tratamiento eficaz del dolor. De hecho, estos datos sugieren que la sulfasalazina puede proporcionar un tratamiento del dolor más eficaz que los inhibidores basados en proteínas tales como Enbrel®.

La capacidad de la sulfasalazina para inhibir el dolor se evaluó también utilizando una medida diferente del comportamiento siguiendo el CCI, a saber la alodinia mecánica (o táctil). En este estudio, se determinó la alodinia mecánica en la reacción a la sonda con filamentos von Frey (Stoelting, Wood Dale, IL). Se midió la sensibilidad mecánica los días -1 (línea base), 8, 15 y 22 después del CCI por determinación del umbral mediano de retirada de la pata del 50% para filamentos von Frey utilizando el método de vaivén descrito en Chaplan et al. (J Neurosci Methods 1994; 54:55) que se incorpora en esta memoria por referencia en lo que respecta a sus enseñanzas acerca del método de vaivén. Las ratas se colocaron bajo una cubierta de plástico (9 x 9 x 20 cm) sobre un suelo de tela metálica. El área

de test era el área media sin pelo entre las partes almohadilladas de la superficie plantar de la pata posterior lesionada dentro del área de inervación L4. El área plantar se tocaba con una serie de cinco filamentos von Frey con fuerzas de flexión que aumentaban de modo aproximadamente exponencial (valores von Frey: 3,61, 3,8, 4,0, 4,2, 4,41, 4,6, 4,8, 5,0, y 5,2; equivalentes a: 0,41, 0,63, 1,0, 1,58, 2,51, 4,07, 6,31, 10, y 15,8 g).

- 5 El filamento von Frey se presentaba perpendicular a la superficie plantar con fuerza suficiente para causar una ligera flexión y se mantenía durante aproximadamente 3 a 4 segundos. La retirada brusca del pie (estremecimiento de la pata) se registraba como respuesta. Cualquier planta que exhibiera un umbral mecánico mayor que 3,24 g se eliminó del estudio. Como puede verse en FIG. 4, Enbrel® y sulfasalazina reducían ambos la sensibilidad en este paradigma cuando se comparan con el vehículo, sugiriendo adicionalmente que la sulfasalazina y la inhibición de NFκB pueden proporcionar un tratamiento eficaz del dolor cuando se administran a dosis apropiadas.

#### Ejemplo 4

A continuación, se evaluó la capacidad de otros inhibidores de NFκB para reducir la sensibilidad al dolor posterior a CCI. En este estudio, se siguieron los métodos descritos previamente para inducción del CCI y la medida de la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica, excepto que los animales recibieron vehículo o 3 mg/kg de Enbrel® IP cada 3 días, o inyecciones IP diarias de 20,0 o 100,0 mg/kg de pirrolidina-ditiocarbamato (PDTC); o 2,0 o 10,0 mg/kg de sulindac; o inyecciones SC diarias de 0,02 a 0,1 mg/kg de clonidina. Como puede verse en FIG. 5A, el vehículo exhibía latencias medias de retirada de la pata de aproximadamente 41% por encima de la línea base en la totalidad de los 3 días de test. Enbrel® aumentaba las latencias de retirada de la pata hasta un promedio de aproximadamente 51% por encima de la línea base los 3 días de test. Los animales que recibieron 2 mg/kg sulindac aumentaban las latencias hasta aproximadamente 65% por encima de la línea base los tres días de test, mientras que aquéllos que recibieron 10 mg/kg aumentaban las latencias hasta aproximadamente 65%, 81% y 75% por encima de la línea base los días de test 7, 14 y 21 respectivamente. Los animales que recibieron 0,02 mg/kg de clonidina exhibían una un aumento en las latencias de retirada de la pata por encima de la línea base de aproximadamente 75%-79% los 3 días de test, y aquéllos que recibieron 0,1 mg/kg y clonidina exhibían un aumento de aproximadamente 78%, 60% y 61% sobre la línea base los días de test 7, 14 y 21 respectivamente. Estos datos sugieren que los inhibidores de NFκB reducen la sensibilidad al dolor, sugiriendo adicionalmente que la inhibición de NFκB puede proporcionar un talento eficaz del dolor. Resulta interesante, en este estudio, que si bien PDTC aumentaba de hecho las latencias de retirada de la pata por encima de los niveles del control, este compuesto no era tan eficaz para reducir la sensibilidad al dolor como otros compuestos inhibidores de NFκB. Este resultado podría ser función de la dosis o la ruta de administración. De hecho, los animales que recibieron 100 mg/kg de PDTC se retiraron del estudio después del segundo día del test debido a toxicidad del fármaco.

En el test de comportamiento respecto a alodinia mecánica, como puede verse en FIG. 5B, todos los inhibidores de NFκB (con la posible excepción de PDTC), reducían la sensibilidad al dolor cuando se comparaban con el vehículo o Enbrel®. Ambas dosis de sulindac y la dosis mayor (0,1 mg/kg) de clonidina reducían muy significativamente la sensibilidad al dolor. Estos compuestos reducían la sensibilidad al dolor los días 8, 15 y 22 respectivamente como sigue: sulindac (2 mg/kg): aproximadamente 66%, 50% y 35%; sulindac (10 mg/kg): aproximadamente 68%, 58% y 60%; clonidina (0,1 mg/kg): aproximadamente 58%, 20% y 48%. Los animales que recibieron vehículo o Enbrel® exhibían aumentos comprendidos entre aproximadamente 19% y 25%. Una vez más, si bien PDTC exhibía cierto efecto en la disminución de la sensibilidad al dolor, el efecto no era tan intenso como el observado con sulindac o clonidina. Adicionalmente, si bien la dosis baja de clonidina reducía la sensibilidad, no exhibía un efecto tan acusado en el test de alodinia mecánica.

#### Ejemplo 5

Se exploró el efecto de dosis totales bajas de sulfasalazina sobre la sensibilidad al dolor. Se administró sulfasalazina a ratas Wistar macho a dosis de 2,4 µg/día (0,72 µg/kg/día), 12,0 µg/día (3,6 µg/kg/día), o 60,0 µg/día (18 µg/kg/día); etanercept (control positivo) a una dosis de 24,0 µg/día (7,2 µg/kg/día); o DMSO al 30% en PBS (control negativo) mediante una bomba Alzet subcutánea implantada como se ha descrito arriba. Una vez más, se siguieron los métodos descritos previamente para CCI, las medidas de latencia de retirada de la pata por estimulación térmica y la alodinia mecánica (o táctil) utilizando filamentos von Frey.

La administración de todos artículos de test se inició el día de la cirugía. La sulfasalazina se administró a dosis de 2,4, 12,0 ó 60,0 µg/día. El etanercept se administró a una dosis de 24,0 µg/día. El DMSO (30%) en PBS se administró como control para sulfasalazina.

Los datos de comportamiento para la hiperalgesia térmica se muestran en la Tabla 1 para sulfasalazina. El ANOVA global indica que las 3 dosis de sulfasalazina (2,4, 12,0 ó 60,0 µg/día) aumentaban significativamente la latencia de retirada de la pata para la hiperalgesia térmica cuando se comparaban con DMSO [F (3,24) = 4,80, p < 0,05]. El ANOVA de una sola vía y Fisher LSD revelaron que el efecto era significativo únicamente los días de test 14 y 21 (Fisher LSD, p <

0,05) pero no el día 7. La dosis baja, 2,4 µg/día, no tenía efecto significativo cuando se comparaba con DMSO ninguno de los días de test (Fisher LSD, n.s.).

Tabla 1. Latencias de Retirada de la Pata por Hiperalgesia Térmica como Porcentaje de la Línea Base - Sulfasalazina

Tratamiento		Nivel de Dosis*		
Administración con Catéter/Bomba		2,4 µg/día	12,0 µg/día	60,0 µg/día
Día 7	Media	79,1	80,6	83,8
	SE	3,2	2,5	6,0
	N	7	7	7
Día 14	Media	69,6	83,3	88,0
	SE	5,8	6,7	4,6
	N	7	7	7
Día 21	Media	77,1	79,1	85,2
	SE	2,3	3,1	5,3
	N	7	7	7

\*Los niveles de dosis de 2,4, 12,0 y 60,0 µg/día corresponden a tasas de infusión de 0,1, 0,5, y 2,5 µg/hora, respectivamente.

5 Cuando se comparan las tres dosis de sulfasalazina con etanercept, el ANOVA global indica que sulfasalazina producía un aumento significativo de la latencia el día 7 (Día7 ((12) = -2,50, p<0,05) and Día21 (Día21 t(12) = -2,3, p<0,05), pero no el día 14 (Día14 t(12) = -0,30, n.s.). Los resultados del test t para 60,0 µg/día muestran un aumento significativo en la latencia para todos días del test Día 7 t(12) = -2,40, p<0,05; Día14 t(12) = -2,80, p<0,05; Día21 t(12) = -2,80, p<0,05.

10 Los datos para la alodinia mecánica se muestran en la Tabla 2. El ANOVA global indicaba que el tratamiento con sulfasalazina producía efectos significativos sobre la alodinia mecánica cuando se comparaba con DMSO [F(3,24, p<0,05]. El ANOVA de una sola vía revelaba que sulfasalazina producía un aumento en los umbrales mecánicos cuando se comparaba con DMSO el día 22 [F(3,24) = 4,30, p<0,05] pero no los días 8 [F(3,24) = 2,90, n.s.] y 15 [F(3,24) = 3,40, n.s.]. Los resultados Fisher LSD para todos los días del test indicaban que únicamente el grupo de dosis alta exhibía un efecto significativo cuando se comparaba con DMSO el día 22 (Fisher LSD, p<0,05), pero no los días 8 y 15 (Fisher LSD, n.s.). El ANOVA global indicaba que la sulfasalazina no tenía efecto significativo alguno sobre la alodinia mecánica  
15 cuando se comparaba con etanercept.

Tabla 2. Umbrales de Retirada de la Pata en el Test de los Filamentos von Frey como Porcentaje de la Línea Base – Sulfasalazina

Tratamiento		Nivel de Dosis*		
Administración con Catéter/Bomba		2,4 µg/día	12,0 µg/día	60,0 µg/día
Día 8	Media	47,6	43,9	68,6
	SE	6,8	14,9	6,3
	N	7	7	7
Día 15	Media	34,4	37,5	38,7
	SE	9,5	10,1	17,6
	N	7	7	7
Día 22	Media	46,3	47,1	84,3
	SE	10,7	6,4	18,5
	N	7	7	7

\*Los niveles de dosis de 2,4, 12,0 y 60,0 µg/día corresponden a tasas de infusión de 0,1, 0,5, y 2,5 µg/hora, respectivamente.

No se produjeron efectos secundarios patentes o reacciones adversas en ninguno de los animales tratados con sulfasalazina, etanercept, o DMSO a lo largo de toda la duración de este estudio de 22 días.

5 Los datos presentados en este estudio muestran la eficacia de los artículos de test en el modelo CCI de la rata y demuestran que el suministro local de dosis bajas de inhibidores de NFκB tiene potencial terapéutico en el tratamiento del dolor neuropático.

#### Ejemplo 6

10 Siguiendo el experimento anterior, se exploró el efecto de dosis locales bajas de sulindac sobre la sensibilidad al dolor. Se administró sulindac a ratas Wistar macho a dosis de 0,0016 µg/hora (0,01152 µg/kg/día), 0,008 µg/hora (0,0576 µg/kg/día), o 0,04 µg/hora (0,288 µg/kg/día); clonidina a una dosis de 0,0004 µg/hora (0,00288 µg/kg/día), 0,002 µg/hora (0,0144 µg/kg/día), o 0,01 µg/hora (0,072 µg/kg/día); o vehículo mediante una bomba Alzet SC implantada. Una vez más, se emplearon los métodos descritos anteriormente para CCI y las medidas de latencia de retirada de la pata por estímulo térmico.

15 Como puede verse en FIG. 6, sulindac a 0,04 µg/hora proporcionaba aumentos significativos en las latencias de retirada de la pata después de estímulo térmico los tres días de test comparado con vehículo y proporcionaba latencias incrementadas de retirada de la pata después de estímulo térmico los días 14 y 21 comparado con 0,01 µg/hora de clonidina.

Esta baja dosificación de sulindac puede reducir sustancialmente la exposición sistémica del fármaco sin poner en compromiso la eficacia del tratamiento.

#### Ejemplo 7

20 En el modelo CCI de la rata utilizando los mismos tests de comportamiento arriba descritos, se ha demostrado la eficacia (p < 0,05 comparado con el vehículo) con sulfasalazina para dosis tan bajas como 0,05 µg/hora (1,2 µg/día).

#### Ejemplo 8

Se realizaron depósitos de fármaco en la forma de pelets que contenían 20% de sulindac o 25% de sulindac utilizando el proceso descrito a continuación.

25 Aproximadamente 50 g de 85/15 poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA)(Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL) con IV de 0,75 dl/g y peso molecular de 117 kDa, se pusieron en un vaso de precipitados de polipropileno y se enfriaron con nitrógeno líquido (aproximadamente 200 ml) durante 10 minutos. El polímero se molió luego en partículas finas de aproximadamente 80 µm de diámetro medio utilizando un Molino Ultracentrífugo ZM 200 (Retsch GmbH & Co., Haan, Alemania). Las partículas de polímero molidas se recogieron y se pusieron en bandejas de pesada de aluminio de 10  
30 cm. Las bandejas se pusieron en un horno de vacío a 35 °C a vacío durante 24 horas para eliminar cualquier condensación resultante del proceso de molienda.

35 El polímero se pesó en una bandeja de pesada de aluminio utilizando una balanza analítica. Se añadió luego sulindac (Spectrum Chemical, Gardena, CA) al polímero molido. La mezcla se agitó utilizando una espátula hasta que se apreció que el polímero y el fármaco estaban mezclados uniformemente. Se añadió luego polietilenglicol-metil-éter (mPEG) (MW 550, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) a la mezcla de fármaco y polímero. Los componentes se mezclaron utilizando una espátula, hasta que se apreció que la mezcla era homogénea.

Para la formulación de sulindac al 20% se utilizaron las cantidades siguientes: 3,5 g PLGA; 1,10 gramos sulindac; 0,55 g mPEG. Para la formulación de sulindac al 25% se utilizaron las cantidades siguientes: 3,5 g PLGA; 1,35 g sulindac; 0,55 gramos mPEG.

40 Cada mezcla se cargó luego en un extrusor HAAKE Minilab Rheomex (modelo CTW5, Thermo Electron Corp., Waltham, MA) y se extruyó a través de una matriz de 0,75 mm de diámetro (temperatura 120 °C, 25 rpm). El cordón de polímero resultante se cortó luego en pelets cilíndricos de aproximadamente 0,75 mm de longitud (relación de dimensiones = 1). Los pelets cortados se guardaron en un vial de vidrio sellado, que se había purgado con nitrógeno seco, hasta que se necesitaron.

45 Se pesaron aproximadamente 25 mg de los pelets de cada concentración de sulindac en cada uno de 3 viales que contenían 10 ml de PBS, (pH 7,4). Se sellaron los viales y se pusieron en una incubadora/vibradora Modelo C24 (New Brunswick Scientific Co, Edison, NJ) ajustada a 37 °C y se agitaron a aproximadamente 70 RPMs. En momentos especificados, se retiró el tampón de elución y se analizó en cuanto a fármaco utilizando un espectrofotómetro UV/Vis a 328 nm (Modelo: Lambda 850, Perkin Elmer, Waltham, MA). Los viales de muestra se rellenaron con PBS de nuevo

aporte y se introdujeron de nuevo en la incubadora/vibradora hasta el momento siguiente. El fármaco acumulado liberado se representó gráficamente como porcentaje de la carga de fármaco inicial.

Los pelets de sulindac al 25% tenían aproximadamente 30% del fármaco eluido el día 20, aproximadamente 40% del fármaco eluido el día 40, aproximadamente 45% el día 60, y aproximadamente 60% eluido el día 60. Los pelets de sulindac al 20% tenían aproximadamente 20% del fármaco eluido el día 20, aproximadamente 25% del fármaco eluido el día 40, menos de 30% eluido el día 60, y aproximadamente 45% eluido el día 80.

La invención expuesta describe el uso de un agente terapéutico para bloquear la activación del camino de señalización de NFκB para aliviar el dolor. El dolor es reducido probablemente por estos inhibidores debido a su efecto en la reducción de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias y otras moléculas implicadas en la respuesta a la inflamación. El agente terapéutico puede ser un inhibidor de molécula pequeña de la activación del camino NFκB u otros inhibidores eficaces de NFκB. Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos potenciales para uso de acuerdo con la presente invención pueden incluir antioxidantes que se ha demostrado inhiben NFκB, inhibidores de proteasomas y proteasas, que inhiben NFκB, e inhibidores de la fosforilación y/o degradación de IκBα. Ejemplos de tales compuestos incluyen, sin limitación, ácido α-lipoico, α-tocoferol, alicina, 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridina, anetolditiolona, apocinina, 5,6,3',5'- tetrametoxi-7,4'-hidroxiflavona, astaxantina, benidipina, bis-eugenol, compuestos de bruguiera gymnorrhiza, hidroxianisol butilado, cefarantina, ácido cafeico-fenetiléster, carnosol, β-caroteno, carvedilol, derivados de catecol, ácido clorogénico, polifenoles de cacao, curcumina, deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona, dibencilbutirolactona-lignanos, dietilditiocarbamato, diferroxamina, dihidroisoeugenol, ácido dihidrolipoico, dilazep + ácido fenofíbrico, dimetilditiocarbamatos, dimetilsulfóxido, disulfiram, ebiseleno, edaravona, epc-k1, epigallocatequin-3-galato, ergotioneina, ácido etilenglicol-tetraacético, flavonoides(crataegus; raíz de Boerhavia difusa; xanthumol), γ-glutamylcisteina-sintetasa, polisacáridos de Ganoderma lucidum, garcinol, extracto de Ginkgo biloba, hemateína, ácido 23-hidroxiursólico, tetraquis-hierro, isovitexina, extracto de kangen-karyu, 1-cisteína, lacidipina, lazaroïdes, lupeol, magnolol, maltol, manganeso superóxido-dismutasa, extracto de la corteza del tronco de Mangifera indica l, melatonina, antocianinas de moral, n-acetil-1-cisteína, nacicelina, ácido nordihidroguayarático, ochnaflavona, ortofenantrolina, hidroquinona, terc-butilhidroquinona, óxido de fenilarsina, Fillantus urinaria, pirrolinaditiocarbamato, quercetina (concentraciones bajas), factor rédox 1, rotenona, roxitromicina, s-alil-cisteína, sauchinona, espirolactona, extractos de fresa, taxifolina, tempol, tepoxalina, vitamina C, vitamina B6, derivados de vitamina E, succinato de torfrilo, acetato de α-torfrilo, 2,2,5,7,8-pentametil-6-hidroxicromano, yakuchinona α y β, n-acetil-leucinil-leucinil-norleucinal, n-acetil-leucinil-leucinil-metional, carbobenzoxil-leucinil-leucinil-norvalinal, carbobenzoxil-leucinil-leucinil-leucinal, lactacistina, 8-lactona, péptido de ácido borónico, inhibidores de ubiquitina ligasa, bortezomib, salinosporamida α, ciclosporina α, tacrolimus, desoxiespergualina, 15-desoxiespergualina, análogos de 15-desoxiespergualina, n-acetil-dl-fenilalanina-β-naftiléster, n-benzoil-l-tirosina-etiléster, 3,4-dicloroisocumarina, diisopropil-fluorofosfato, n-α-tosil-l-fenilalanina-clorometil cetona, tosil-l-lisina-clorometilcetona, desloratadina, salmeterol, fluticasona propionato, polisacárido de basidiomicetos ligado a proteínas, calagualina, golli bg21, oncoproteína npm-alk, ly29, ly30, ly294002, evodiamina, rituximab, quinasa supresora de ras, pefabloc, rocaglamidas, betaína, tnap, geldanamicina, proantocianidinas de pepita de uva, extracto de fruto de pomegranato, tetrandina, 4(2'-aminoetil)amino-1,8-dimetilimidazo(1,2-α) quinoxalina, derivados de 2-amino-3-ciano-4-aril-6-(2-hidroxi-fenil)piridina, acroleína, anandamida, as602868, cobrotoxina, dihidroxifeniletanol, herbimicina α, inhibidor 22, isorrapontigenina, manumicina α, mlb120, óxido nítrico, aspirina donante de óxido nítrico, tienopiridina, ácidos acetil-boswéllicos, β-carbolina, cil-19s, cil-26z, derivados de α-metileno-γ-butirolactona sintéticos, 2-amino-6[2-(ciclopropilmetoxi)-6-hidroxi-fenil]-4-piperidina-4-il-nicotinonitrilo, compuesto vegetal α, flavopiridol, ciclopentonas, dímero de jesterona, ps-1145, 2-[(aminocarbonil)amino]-5-acetilenil-3-tiofenocarboxamidas, acetato de 1'-acetoxichavicol, apigenina, cardamomina, triterpenoide sintético, chs 828 (fármaco anticáncer), diosgenina, furonaftoquinona, guggulesterona, factor de crecimiento semejante al factor de crecimiento epidérmico fijador de heparina, falcariindol, factor de crecimiento de los hepatocitos, honokiol, hipoestóxido, γ-mangostina, garcinona β, kahweol, derivados de kava, m1120b, mx781 (antagonista retinoide), n-acetilcisteína, nitrosilcobalamina (análogo de vitamina B12), fármacos anti-inflamatorios no esteroïdales(NSAIDs), virus ns5b de la hepatitis c, pan1 (aka nalp2 o pypaf2), n-(4-hidroxi-fenil)-retinamida, sulforafano, fenilisotiocianato, survanta, piceatanol, 5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona, pten (supresor de tumores), teaflavina, tilianina, zerumbona, silibinina, sulfasalazina, análogos de sulfasalazina, ácido rosmarínico, estaurosporina, γ-tocotrienol, wedelolactona, ácido betulínico, ácido ursólico, talidomida, interleuquina-10, proteína del virus contagioso de los moluscos mc159, monocloramina, glicina-cloramina, anetol, anti-trombina 111, Artemisia vestita, aspirina, salicilato de sodio, azidotimidina, baoganning, e3((4-metilfenil)-sulfonil)-2-propenonitrilo, e3((4-t-butilfenil)-sulfonil)-2-propenonitrilo, bencil isotiocianato, cianidina-3-o-glucosido, cianidina3-o-(2(g)-xilosilrutinosido, cianidina 3-o-rutinosido, buddlejasaponina IV, cacospongionolido 6, monóxido de carbono, carboplatino, cardamonina, gonadotropina coriónica, cicloepoxidona, 1-hidroxi-2-hidroximetil-3-pent-1-enilbenceno, decursina, dexanabinol, digitoxina, diterpenos (sintéticos), ácido docosahexaenoico, lipoproteína de baja densidad fuertemente oxidada, 4-hidroxi-nonenal, proteína de la tríada de histidina frágil, gabexato-mesilato, [6]-gingerol, casparol, imatanib, Glossogyne tenuifolia, ibuprofeno, indirubin-3'-oxima, interferón-α, extractos de regaliz, metotrexato, nafamostat-mesilato, oleandrina, ácidos grasos omega 3, panduratina α, petrosaspongionolido m, pinosilvina, extracto de Plagius flosculus, poliactileno espirocetal, ácido fítico, prostaglandina α1, 20(s)-protopanaxatriol, rengiolona, rottlerina, saikosaponina-d,

solución salina (isotónica, baja en Na<sup>+</sup>), salvia extracto de *Salvia miltiorrhizae* soluble en agua, pseudocheletrina, 13-  
 metil-[1,3]-benzodioxolo-[5,6-c]-1,3-dioxolo-4,5-fenantridino), escoparona, silimarina, socs1, estatinas, sulindac, thi 52 (1-  
 naftiletil-6,7- dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina), derivados de 1,2,4-tiadiazolidina, vesnarinona, xantangelol d, yc-1,  
 5 yopj, acetaminofeno, proteína c activada, alaclor, hormona estimulante de los  $\alpha$ -melanocitos, amentoflavona, extracto de  
*Artemisia capillaris* Thunb, extracto de *Artemisia iwayomogi*, ácido l-ascórbico, *Antrodia canforata*, aucubina, baicaleína,  
 $\beta$ -lapachona, extracto de mora, buchang-tang, capsaicina, catalposido, proteína del núcleo del virus de la hepatitis c,  
 ciclolinteína, diamida, dihidroarteanio, dobutamina, e-73 (análogo de cicloheximida), ecabet-sodio, emodina, Herba  
 efedra, equol, erbatatina, estrógeno, ácido etacrínico, fosfomicina, gliotoxina fúngica, gamisanghyulyunbueum,  
 10 genisteína, genipina, glabridina, glimepirida, glucosamina-sulfato, glutamina, gumiganghwaltang, proteína-70 del choque  
 térmico, hipoclorito, interleuquina-13, isomaltocromanol, isomaltocromeno, proteína del virus vaccinia, fruto de *Kochia*  
*scoparia*, metabolito de leflunomida, losartina, 5'-metiltoadenosina, momordina I, extracto de *Morinda officinalis*,  
 producto del gen murr1, proteína de la neurofibromatosis-2, u0126, penetratina, pervanadato,  $\beta$ -feniletil y 8-  
 metilsulfinoctil-isotiocianatos, fenitoína, saponinas de *Platicodina*, polimixina  $\beta$ , extracto de fruto de *Poncirus trifoliata*,  
 15 probióticos, polipéptido activador de la adenilato-ciclasa hipofisaria, prostaglandina 15-desoxi-delta(12,14)-pgj(2),  
*Resiniferatoxina*, sabaeksan, factor anti-inflamatorio de *Saccharomyces boulardii*, sesquiterpeno-lactonas (partenolido;  
 ergolido; guayanolidos), st2 (forma secretada del receptor semejante a interleuquina-1), tiopental, tipifarnib, titanio, tnp-  
 470, extractos vegetales de ortiga (*Urtica dioica*), infección de *Trihomonas vaginalis*, lipoproteínas ricas en triglicéridos,  
 ácido ursodesoxicólico, Xantium strumarium I, péptido vasoactivo intestinal, proteína HIV-1 vpu, monómero de  
 20 epoxiquinona  $\alpha$ , ro106-9920, conofilina, mol 294, alcohol perrilílico, mast205, rheína, 15-desoxi- prostaglandina j(2),  
 extracto de *Antrodia camforata*, proteína  $\beta$ -amiloide, proteína tensioactiva  $\alpha$ , dq 65-79 (aminoácidos 65-79 de la hélice  $\alpha$   
 de la cadena alfa de la molécula dqa03011 de HLA clase II), c5a, glucocorticoides (dexametasona, prednisona,  
 metilprednisolona), interleuquina-10, interleuquina-11,  $\alpha$ -pineno, vitamina D, fox1j, dioxina, extracto de hojas de  
*Agastache rugosa*, ácido alginico, astragalosido iv, atorvastatina, extracto de madre Selva azul, n(1)-bencil-4-  
 metilbenceno-1,2- diamina, extracto de *Butus martensii* Karsch, proteína del virus del moquillo de los perros, carbaril,  
 25 celastrol, chiisanosido, deshidroximetilepoxiquinomicina, dipiridamol, diltiazem, transcrito de ericalixina estrógeno  
 mejorado, gangliósidos, proteína de cremallera de leucina inducida por glucocorticoides, extractos de *Harpagophytum*  
*procumbens*, proteína 72 del choque térmico, hirsutenona, indol-3-carbinol, jm34 (derivado de benzamida), ácido 6-  
 hidroxil-7-metoxiroman-2-carboxílico fenilamida, leptomicina  $\beta$ , levamisol, 2-(4-morfolinil) etil-butirato hidrocloreto,  
 péptidos permeables a las células nls, 2',8"-biapigenina, Nucling, o,o'-bismiristoil tiamina-disulfuro, oregonina, 1,2,3,4,6-  
 30 penta-o-galolil- $\beta$ -d-glucosa, extracto de *Radix platicodi*, phallacidina, piperina, pitavastatina, pn-50, péptidos RelA (p1 y  
 p6), receptor- $\alpha$  huérfano afín al receptor de ácido retinoico, extracto acuoso de ruibarbo, rolipram, extracto de *Salvia*  
*miltiorrhiza* Bunge, sc236 (un inhibidor selectivo de cox-2), selenometionina, extracto de *Sophorae radix*, sopoongsan,  
 sphondina, younggaechulgam-tang, proteína zud, proteína zas3, claritromicina, fluvastatina, leflunomida, 1-palmitoil-2-  
 araquidonol-sn-glicero-3-fosforilcolina oxidada, serratomolida, moxifloxacin, corteza de *Sorbus commixta*, cantaridina,  
 35 extracto de *Cornus officinalis*, neomicina, omapatrilat, enalapril, cgs 25462, onconasa, paeoniflorina, rapamicina, extracto  
 metanólico de *Sargassum hemifillum*, shenfu, poliglicosidos de *Tripterygium*, usal, proteína de hepatoma, andrografolida,  
 melitina, 1'-acetoxichavicol acetato, 2-acetilaminofluoreno, actinodafina, adiponectina, nicotinamida, 3-aminobenzamida,  
 7-amino-4-metilcumarina, amrinona, angiopoyetina-1, antocianinas, sesquiterpeno-lactonas, artemisinina, péptido  
 natriurético atrial, atrovastat, proteína Avra, baicaleína, benfotiamina,  $\beta$ -catenina, biliverdina, bisfenol  $\alpha$ , seroalbúmina  
 40 bovina, brazilian, bromelaína, quinasa dependiente de calcio/calmodulina, calcitriol, camptotecina, *Sutherlandia*  
*frutescens*, caprofina, capsiato, carbocisteína, corteza de uña de gato, maca, celecoxib, gemcitabina,  
 cheongyeolsaseuptang, quitosano, ciclosporina, aldehído cinámico, aldehído 2-metoxicinámico, aldehído 2-  
 hidroxicinámico, guayanolido-8-deoxilactucina, clorofilina, producto de degradación de sulfato de condroitina,  
 proteoglucano, claritromicina, cloricromeno, solución comercial de diálisis peritoneal, compuesto K, ácido 6-hidroxi-7-  
 45 metoxicroman-2-carboxílico fenilamida, criptotanshinona, cianoguanidina, citocalasina d, da-9201 (de arroz negro),  
 danshenshu, oligonucleótidos de señuelo, diarilheptanoide-7-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-1-fenilhept-4-en-3-ona,  $\alpha$ -  
 difluorometilornitina, dim/13c, diterpenoides de *Isodon rubescens* o Hepática *jungermannia*, 4,10-  
 dicloropirido[5,6:4,5]tieno[3,2-d':3,2-d]-1,2,3-ditriazina, e3330, diterpenoides de entkaurano, epinastina hidrocloreto,  
 50 epoxiquinol  $\alpha$ , eritromicina, azul Evans, fenoldopam, fexofenadina hidrocloreto, fibratos, fk778, flunixin-meglumina,  
 flurbiprofeno, extractos metanólicos de *Forres fomentarius*, fucoidano, glicoproteína-120, ácido gálico, *Ganoderma*  
*lucidum*, proteína homeobox, geranilgeraniol, grelina, ginkgolido  $\beta$ , glicirricina, halofuginona, helenalina, compuesto  
 herbal 861, factor de resistencia al HIV-1, hidroxietil-almidón, hidroxietilpuerarina, acidosis hipercápnica, hipericina,  
 interleuquina-4, proteínas afines a I $\kappa$ B, imd-0354, proteína-3 de fijación del factor de crecimiento afín a la insulina, jsh-21  
 (n1-bencil-4-metilbenceno-1,2-diamine), kamebakaurina, proteína k1 del herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi,  
 55 netamina, kt-90 (derivado sintético de morfina), ácido linoleico, *Litospermi radix*, lovastatina, antibióticos macrólidos,  
 mercaptopirazina, 2-metoxiestradiol, 6-(metilsulfonil)hexil-isotiocianato, metales (cromo, cadmio, oro, plomo, mercurio,  
 cinc, arsénico), mevinolina, monometilfumarato, moxifloxacin, miricetina, virus mnf del mixoma, ndpp1, n-etil-maleimida,  
 naringeno, nicorandil, nicotina, nilvadipina, nitrosoglutatión, extractos de corteza de *Ochna macrocalyx*, proteínas  
 efectoras de *Salmonella* & *Shigella* ricas en leucina, ácidos grasos omega-3, oridonina, 1,2,3,4,6-penta-o-galolil-beta-d-  
 60 glucosa, proteína inducible por interferón, p21 (recombinante), señuelos de DNA de ácido nucleico peptídico,  
 pentoxifilina-(1-(5'-oxohexil)-3,7-dimetilxantina, péptido yy, pepluanona, perindopril, 6(5h)-fenantridina y benzamida,

fenil-n-terc-butilnitrona, extractos de Phyllanthus amarus, proteína inhibidora de stat1 activado, pioglitazona, pifenidona, poliozellina, prenilbisabolano 3, pro-opiomelanocortina, prostaglandina e2, polisacárido unido a proteínas, proteína pypaf1, derivados de piridina-n-óxido, piritiona, quinadril, ácido quínico, proteína inhibidora de la quinasa raf, rapamicina, raloxifeno, raxofelast, rebamipida, glicoproteína de 36 kDA de frutos de Rhus verniciflua Stokes, ribavirina, rifamidas, ritonavir, rosiglitazona, Sanggenon c. santonina, derivado de diacetoxiacetal, inhibidor de leucoproteasa secretora, n-(p-cumaroil)-serotonina, sesamina, simvastatina, sinomenina, sobreexpresión de desacetilasa sirt1, siva-1, sm-7368, Solanum nigrum l, glicoproteína de 150 kDA, sun c8079, extracto de Tanacetum larvatum, tansinonas, taurina + niacina, tiazolidinadiona mcc-555, tricostatina  $\alpha$ , triclosán más cloruro de cetilpiridinio, triptolida, tirfostín ag-126, uteroglobina, factor de crecimiento endotelial vascular, verapamil, withaferina  $\alpha$ , 5,7-dihidroxi-8-metoxiflavona, xilitol, yan-gan-wan, yin-chen-hao, extracto de Yuca schidigera, proteinaquinasa activada por amp, apc0576, Artemisia silvatica, bsasm, bifidobacterias, fenilpropanoides de Bupleurum fruticosum, proteína ebv, derivados de cromeno, deshidroevodiamina, 4'-desmetil-6-metoxipodofilotoxina, etil 2-[(3-metil-2,5-dioxo(3-pirrolinil)amino]-4-(trifluorometil) pirimidina-5-carboxilato, cicloprodigosina hidrocloreto, dimetilfumarato, extracto de Fructus benincasae recens, glucocorticoides (dexametasona, prednisona, metilprednisolona), gipenosido xlix, histidina, inhibidores de la proteasa de HIV-1 (nelfinavir, ritonavir, o saquinavir), 4-metil-N1-(3-fenil-propil)-benceno-1,2-diamina, kwei ling ko, raíz de Ligusticum chuanxiong hort, nobiletina, factores de represión de NFkB, fenetilisotiocianato, 4-fenilcumarinas, fomol, pias3, pranlukast, psicossina, quinazolininas, resveratrol, ro31-8220, saucerneol d y saucerneol e, sb203580, tranilast, 3,4,5-trimetoxi-4'-fluorocalcona, extracto vegetal de Uncaria tomentosum, mesalamina, mesuol, proteína de fijación de la toxina de la tos ferina, derivados de 9-aminoacridina (con inclusión del fármaco antimalaria quinacrina), adenosina y amp cíclico, 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina, derivados de 6-aminoquinazolina, luteolina, manassantinas  $\alpha$  y  $\beta$ , productos del gen sh de paramixovirus, qingkailing, shuanghuanglian, extracto de Smilax bockii warb, tetracíclico  $\alpha$ , tetratiomolibdato, trilinoleína, troglitazona, extractos de hojas de Witheringia solanacea, wortmannina,  $\alpha$ -zearealenol, anti trombina, rifampicina, y mangiferina (véase <http://people.bu.edu/gilmore/nf-kB/inhibitors/index.html> que se incorpora por referencia en esta memoria para una lista de inhibidores potenciales). La invención aquí descrita puede ser especialmente beneficiosa debido a que los pacientes de dolor tratados con inhibidores de citoquinas basados en proteínas (por ejemplo y sin limitación, etanercept o infliximab) tienen a menudo respuestas inmunitarias dirigidas contra las proteínas recombinantes (terapéuticas). En la presente invención, es improbable que se produzca una respuesta inmunitaria significativa contra un compuesto terapéutico de molécula pequeña.

Los métodos e inhibidores de NFkB de la presente invención son útiles para tratamiento del dolor en mamíferos que incluyen, sin carácter limitante, caballos, perros, gatos, vacas, ovejas, humanos, primates no humanos, roedores, conejos, y otros mamíferos que se encuentran en necesidad de tratamiento del dolor.

La presente invención puede utilizarse para tratar una diversidad de afecciones relacionadas con la activación de NFkB y respuestas de citoquinas pro-inflamatorias. Por ejemplo, pueden utilizarse realizaciones de acuerdo con la presente invención para contribuir al tratamiento, sin limitación, de osteoartritis, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis reumatoide (RA), sepsis y enfermedad degenerativa de discos. Adicionalmente, puede ser beneficioso recubrir dispositivos médicos implantables tales como, sin limitación, dilatadores (stents) e injertos de stent con inhibidores del camino NFkB de molécula pequeña.

En una realización de acuerdo con la presente invención, los agentes terapéuticos descritos en esta memoria se suministran localmente a fin de minimizar los efectos secundarios indeseables asociados con el suministro sistémico de los agentes inmunosupresores. Cuando se suministran en sitios locales que contienen células que tienen un camino sensible a NFkB, los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante un dispositivo constituido por una bomba de infusión y un catéter. Los sitios locales de suministro pueden incluir, pero sin carácter limitante, la raíz del nervio, el ganglio de la raíz dorsal (DRG), y sitios focales de inflamación (que contienen células inflamatorias infiltrantes). El extremo distal de suministro del catéter puede estar posicionado quirúrgicamente en el tejido en proximidad estrecha al sitio direccionado (raíz nerviosa, DRG, etc.). Alternativamente, el extremo distal del catéter puede estar posicionado para suministrar el compuesto terapéutico en el espacio intratecal de la médula espinal. Para suministro agudo del compuesto terapéutico, el extremo proximal del catéter podría hallarse fuera del cuerpo del paciente y estar conectado a una bomba externa rellenable. Para administración crónica del compuesto, el extremo proximal del catéter podría estar conectado a una bomba implantada subcutáneamente en un paciente. En este caso, la bomba podría rellenarse periódicamente utilizando inyección transcutánea mediante jeringuilla.

Los inhibidores de NFkB pueden suministrarse localmente mediante catéter y sistemas de bomba de fármaco, suministrados por inyección local directa o mediante el uso de polímeros y/o stents de elución de fármaco como se describe en la Solicitud de Patente, también en tramitación, No. U.S. 10/972.157, que se incorpora por referencia en esta memoria. En una realización, puede utilizarse un "sistema de administración controlada" que incluye un sistema de administración directo y local. Un sistema de admisión controlada puede ser un sistema de depósito o un sistema de bomba, tal como, sin limitación, una bomba osmótica o una bomba de infusión. Una bomba de infusión puede ser implantable y puede ser, sin limitación, una bomba programable, una bomba de caudal fijo, etcétera. Un catéter puede estar conectado operativamente a la bomba y configurado para suministrar los agentes de la presente invención a una

- región de tejido diana de un individuo. Un sistema de administración controlada puede ser un depósito farmacéutico (una composición de suministro de un producto farmacéutico) tal como, sin limitación, una cápsula, una microesfera, una partícula, un gel, un recubrimiento, una matriz, una pastilla, una píldora, un pelet, una fibra, y análogos. Un depósito puede comprender un biopolímero. El biopolímero puede ser un biopolímero de liberación sostenida. El depósito puede estar depositado en o cerca de, generalmente en proximidad estrecha a, un sitio diana por medio de una aguja o un catéter. Las realizaciones de la presente invención pueden suministrarse también mediante el uso de liposomas, polietilenimina, por iontoforesis, o por incorporación en otros vehículos, tales como nanocápsulas biodegradables o no biodegradables. La tecnología de suministro (bomba de fármaco o formulaciones de polímero) puede ser útil también para suministro de pequeñas moléculas dirigidas contra otras dianas génicas para otras indicaciones clínicas.
- 5 Pueden utilizarse biopolímeros biodegradables y biocompatibles naturales o sintéticos para fabricar los compuestos farmacéuticos de la presente invención. Polímeros naturales incluyen, pero sin carácter limitante, proteínas tales como albúmina, colágeno, gelatina sintética, poli (aminoácidos), y prolaminas; glucosaminoglucanos, tales como ácido hialurónico y heparina; polisacáridos, tales como alginatos, quitosano, almidón, y dextranos; y otros polímeros biodegradables existentes naturalmente o modificados por vía química. Materiales sintéticos biodegradables y biocompatibles incluyen, pero sin carácter limitante, poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), polilactida (PLA), poliglicolida (PG), ácido polihidroxibutírico, poli(trimetileno-carbonato), policaprolactona (PCL), polivalerolactona, poli(alfa-hidroxiácidos), poli(lactonas), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), policetales poli(arilatos), poli(ortoésteres), poli(ortocarbonatos), poli(fosfoésteres), poli(éster-co-amida), poli(lactida-co-uretano), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico)(PVA), PVA-g-PLGA, copolímero PEGT-PBT (poliactivo), metacrilatos, poli(N-isopropilacrilamida), PEO-PPO-PEO (Pluronic), copolímeros PEO-PPO-PAA, y mezclas PLGA-PEO-PLGA y copolímeros de los mismos y cualesquiera combinaciones de los mismos. Como ejemplo, está disponible comercialmente poli(ácido d,l-láctico-co-glicólico) de Alkermes of Cambridge, MA. Productos Alkermes adecuados incluyen Medisorb® 50:50 DL, 65:35 DL, 75:25 DL, 85:15 DL y poli(ácido d,l-láctico) (d,l-PLA), donde se da la composición en porcentajes molares de los productos lactida y glicolida. Por ejemplo, 75:25 DL tiene los ratios porcentuales molares de 75% lactida y 25% glicolida.
- 10 Los biopolímeros pueden prepararse por el procedimiento indicado en la Patente U.S. No. 4.293.539 (Ludwig, et al.), cuya descripción se incorpora en esta memoria por referencia en su totalidad. Ludwig prepara tales copolímeros por condensación de ácido láctico y ácido glicólico en presencia de un catalizador de polimerización fácilmente separable (v.g., una resina cambiadora de iones de ácido fuerte tal como Dowex HCR-W2-H).
- 15 Pueden producirse micropartículas por evaporación del disolvente, separación de fases, recubrimiento en lecho fluidizado o combinaciones de los mismos. Con la evaporación del disolvente, un compuesto inhibidor de NFκB, si es soluble en disolventes orgánicos, puede quedar atrapado en el biopolímero por disolución del biopolímero en un disolvente orgánico volátil, adición de un compuesto inhibidor de NFκB a la fase orgánica, emulsiónamiento de la fase orgánica en agua con un agente tensioactivo o polímero tal como poli (alcohol vinílico), y eliminación final del disolvente a vacío para formar micropartículas monolíticas endurecidas discretas.
- 20 Los procedimientos de separación de fases atrapan los compuestos inhibidores de NFκB solubles en agua en el biopolímero para preparar micropartículas. La separación de fases implica la coacervación de un biopolímero. Por adición de una sustancia no disolvente, tal como aceite de silicona, el biopolímero se extrae luego de un disolvente orgánico.
- 25 Alternativamente, las micropartículas pueden prepararse por el proceso de Ramstack et al., 1995, descrito en la solicitud de patente internacional publicada WO 95/13799, cuya descripción se incorpora en esta memoria en su totalidad. El proceso de Ramstack et al proporciona esencialmente una primera fase, que incluye un agente activo y un polímero, y una segunda fase, que se bombean a través de un mezclador estático a un líquido de enfriamiento brusco para formar micropartículas que contienen el agente activo. Opcionalmente, las fases primera y segunda pueden ser sustancialmente inmiscibles, y la segunda fase está preferiblemente exenta de disolventes para el polímero y el agente activo e incluye una solución acuosa de un emulsionante.
- 30 En un recubrimiento de lecho fluidizado, el fármaco se disuelve en un disolvente orgánico junto con el polímero. La solución se procesa luego, v.g., a través de un aparato de recubrimiento Wurster en suspensión en aire para formar el producto de microcápsulas final.
- 35 Cuando se mezclan uno con otro el biopolímero y un compuesto inhibidor de NFκB, el biopolímero incorpora el compuesto inhibidor de NFκB en un depósito farmacéutico para posible liberación sostenida del fármaco en un área diana en el interior del cuerpo. El depósito farmacéutico puede degradarse in vivo a lo largo de un periodo inferior a aproximadamente 2 años, en cuyo caso al menos 50% del depósito de fármaco se disuelve en cualquier momento desde aproximadamente 3 meses hasta dentro de aproximadamente 1 año.
- 40
- 45
- 50

5 Cuando se mezcla un compuesto inhibidor de NFκB con un polímero biodegradable para una liberación controlada en o cerca del sitio de dolor de un paciente, cargas útiles del compuesto inhibidor de NFκB son desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99% (p/p) del polímero, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 80%, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, y desde aproximadamente 1% a aproximadamente 30% (p/p) del polímero.

10 Las dosis y concentraciones de fármaco deseadas de los compuestos inhibidores de NFκB de la presente invención pueden variar dependiendo del uso particular considerado. La determinación de la dosificación o ruta de administración apropiada está plenamente dentro de la experiencia de un médico generalista. Los experimentos con animales proporcionan orientación fiable para la determinación de las dosis eficaces para terapia humana. La escalación interespecies de las dosis eficaces puede realizarse siguiendo los principios expuestos por Mardenti, J. y Chappell, W. "The use of interspecies scaling in toxicokinetics", en Toxicokinetics and New Drug Development, Yacobi et al, Eds., Pergamon Press, Nueva York 1989, pp. 42-96. El término cantidad "terapéuticamente eficaz", como se utiliza en esta memoria, se refiere a la cantidad necesaria para realizar el tratamiento particular tal como, por ejemplo, tratamiento del dolor. "Tratamiento" hace referencia tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en cuyo caso el objetivo es prevenir o ralentizar (lentificar) la afección o trastorno patológico direccionado. Las personas que se encuentran en necesidad de tratamiento incluyen aquéllas que sufren ya el trastorno y aquéllas que son propensas a padecer el trastorno o aquéllas en las cuales debe prevenirse el trastorno.

15 En una realización de la presente invención, la tasa de dosificación de los inhibidores de NFκB no debe exceder de 100 µg/kg/día, 90 µg/kg/día, 80 µg/kg/día, 70 µg/kg/día, 60 µg/kg/día, 50 µg/kg/día, 40 µg/kg/día, 30 µg/kg/día, 20 µg/kg/día, o 10 µg/kg/día. Debe entenderse que estos intervalos incluyen cualquier número entero comprendido entre 100 y 10.

20 En una realización de la presente invención, el inhibidor de NFκB es sulfasalazina y la dosis es desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 µg/kg/día. Dosis adicionales de sulfasalazina pueden incluir desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 95 µg/kg/día; aproximadamente 0,005 a aproximadamente 90 µg/kg/día; aproximadamente 0,005 a aproximadamente 85 µg/kg/día; aproximadamente 0,005 a aproximadamente 80 µg/kg/día; aproximadamente 0,005 a aproximadamente 75 µg/kg/día; aproximadamente 0,01 a aproximadamente 70 µg/kg/día; aproximadamente 0,01 a aproximadamente 65 µg/kg/día; aproximadamente 0,01 a aproximadamente 60 µg/kg/día; aproximadamente 0,01 a aproximadamente 55 µg/kg/día; aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 µg/kg/día; aproximadamente 0,01 a aproximadamente 45 µg/kg/día; aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 a aproximadamente 35 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 a aproximadamente 30 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 a aproximadamente 25 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 a aproximadamente 20 µg/kg/día; y aproximadamente 0,025 a aproximadamente 15 µg/kg/día. En otra realización, la dosis de sulfasalazina es desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15 µg/kg/día. En otra realización, la dosis de sulfasalazina es desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 µg/kg/día. En otra realización, la dosis de sulfasalazina es desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 µg/kg/día. En otra realización, la dosis de sulfasalazina es desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 µg/kg/día.

25 En una realización de la presente invención, el inhibidor de NFκB es sulindac y la dosis es desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 µg/kg/día. Dosis adicionales de sulindac pueden incluir desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 95 µg/kg/día; aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 90 µg/kg/día; aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 85 µg/kg/día; aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 80 µg/kg/día; aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 75 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 65 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 60 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 55 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 50 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 45 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 40 µg/kg/día; aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 35 µg/kg/día; aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 30 µg/kg/día; aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 25 µg/kg/día; aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 20 µg/kg/día; y aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 15 µg/kg/día. En otra realización, la dosis de sulindac es desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 15 µg/kg/día. En otra realización, la dosis de sulindac es desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 µg/kg/día. En otra realización, la dosis de sulindac es desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 µg/kg/día. En otra realización, la dosis de sulindac es desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 20 µg/kg/día.

30 Los compuestos inhibidores de NFκB proporcionados en esta invención pueden administrarse en un vehículo fisiológicamente aceptable a un hospedador, como se ha descrito previamente. En un método se utilizan vehículos de liberación sostenida. Las composiciones pueden administrarse en asociación con otras composiciones para tratamiento.

35 La presente invención incluye también kits. En una realización, los kits de la presente invención comprenden inhibidores de NFκB de la presente invención. En otra realización, un kit de la presente invención puede contener uno o más de los

siguientes en un paquete o envase: (1) uno o más inhibidores de NFκB de la presente invención; (2) uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables; (3) uno o más vehículos para administración, tales como una o más jeringuillas; (4) uno o más agentes bioactivos adicionales para administración simultánea o secuencial; (5) instrucciones para administración; y/o (6) un catéter y una bomba de fármaco. También pueden utilizarse realizaciones en las cuales se encuentran dos o más de los componentes (1) - (6) en el mismo envase.

Cuando se suministra un kit, los diferentes componentes de las composiciones incluidas pueden empaquetarse en envases separados y mezclarse inmediatamente antes de su utilización. Dicho empaquetamiento de todos los componentes por separado puede permitir almacenamiento a largo plazo sin pérdida de funciones de los componentes activos. Cuando se incluye más de un agente bioactivo en un kit particular, los agentes bioactivos pueden (1) empaquetarse por separado y mezclarse separadamente con vehículos apropiados (similares o diferentes) inmediatamente antes de su utilización, (2) empaquetarse juntos y mezclarse unos con otros antes de su utilización o (3) empaquetarse por separado y mezclarse inmediatamente antes de su utilización. No obstante, si los compuestos seleccionados se mantienen estables después de mezclarse, la mezcladura no precisa realizarse inmediatamente antes de su utilización, sino que puede tener lugar en cualquier momento antes de la utilización, incluyendo, por ejemplo, minutos, horas, días, meses o años antes de la utilización o, en otra realización, en el momento de la fabricación.

Las composiciones incluidas en kits particulares de la presente invención pueden suministrarse en envases de cualquier tipo con tal que la vida de los diferentes componentes se preserve y no sean adsorbidos o alterados por materiales del envase. Por ejemplo, las ampollas de vidrio herméticamente cerradas pueden contener agentes liofilizados o variantes o derivados de los mismos u otros agentes bioactivos, o tampones que hayan sido empaquetados bajo un gas neutro no reactivo, tal como, sin limitación, nitrógeno. Las ampollas pueden estar hechas de cualquier material adecuado, tal como, sin limitación, vidrio, polímeros orgánicos, tales como policarbonato, poliestireno, etc., materiales cerámicos, metales o cualquier otro material empleado típicamente para contener reactivos similares. Otros ejemplos de envases adecuados incluyen, sin limitación, botellas simples que pueden fabricarse a partir de sustancias similares tales como ampollas, envolturas, que pueden comprender partes interiores revestidas de papel metalizado, tal como aluminio o una aleación. Otros envases incluyen, sin limitación, tubos de ensayo, viales, matraces, botellas, jeringuillas, o análogos. Los envases pueden tener una o más aberturas estériles de acceso, tales como una botella que tenga un tapón que puede ser perforado por una aguja de inyección hipodérmica. Otros envases pueden tener dos compartimientos que pueden estar separados por una membrana fácilmente separable que, al retirarse, permite que se mezclen los componentes. Membranas separables pueden ser, sin limitación, vidrio, plástico, caucho, etc.

Como se ha expuesto anteriormente, los kits pueden estar provistos también de instrucciones. Las instrucciones pueden estar impresas en papel u otros sustratos, y/o pueden suministrarse como un medio de lectura electrónica, tal como un disco flexible, CD-ROM, DVD-ROM, disco comprimido, cinta de video, cinta de audio, dispositivo de memoria flash, etc. Las instrucciones detalladas pueden no estar asociadas físicamente con el kit; en lugar de ello, puede remitirse al usuario a un sitio de Internet especificado por el fabricante o distribuidor del kit, o suministrarse como correo electrónico.

Debe interpretarse que los términos "un", "uno", "el", "la" y referentes similares utilizados en el contexto de descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones que siguen) abarcan tanto el singular como el plural, a no ser que se indique otra cosa en esta memoria o esté claramente en contradicción con el contexto. La cita de intervalos de valores en esta memoria debe considerarse que sirve meramente como método abreviado de referencia individual a cada valor separado que caiga dentro del intervalo. A no ser que se indique otra cosa en esta memoria, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se citase individualmente en ella. Todos los métodos descritos en esta memoria pueden realizarse en cualquier orden adecuado a no ser que se indique otra cosa en esta memoria o esté claramente en contradicción con el contexto. El uso de cualquiera y la totalidad de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (v.g. "tal como") proporcionados en esta memoria tiene meramente por objeto ilustrar mejor la invención y no plantea limitación alguna en cuanto al alcance de la invención reivindicado de otro modo. Ninguna expresión idiomática en la memoria descriptiva debería interpretarse como indicativa de ningún elemento esencial no reivindicado para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o realizaciones alternativas de la invención descritos en esta memoria no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede considerarse como referencia y reivindicarse individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en esta memoria. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo pueden incluirse en, o excluirse de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurre cualquiera de tales inclusiones o exclusiones, debe considerarse que la presente memoria descriptiva contiene el grupo como se ha modificado, satisfaciendo así la descripción escrita de todos los grupos de Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

Se describen aquí ciertas realizaciones de esta invención, con inclusión del mejor modo conocido por los inventores para realización de la invención. Por supuesto, variaciones en estas determinadas realizaciones resultarán evidentes para quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica después de la lectura de la descripción que antecede. El inventor

espera que los profesionales expertos empleen dichas variaciones según sea apropiado, y los inventores contemplan que la invención se lleve a la práctica de modo distinto del que se ha descrito específicamente en esta memoria. De acuerdo con ello, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia que constituye el objeto indicado en las reivindicaciones adjuntas a la presente memoria descriptiva, que sean permitidas por la ley aplicable.

5 Además, cualquier combinación de los elementos arriba descritos en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a no ser que se indique otra cosa en esta memoria o ello este claramente en contradicción con el contexto.

Adicionalmente, a largo de esta memoria descriptiva se han hecho numerosas referencias a patentes y publicaciones impresas. Todas y cada una de las referencias y publicaciones impresas citadas anteriormente se incorporan individualmente en esta memoria en su totalidad por referencia.

10

Por último, debe entenderse que las realizaciones de la invención descritas en esta memoria son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que pueden emplearse están dentro del alcance de la invención. Así, a modo de ejemplo, pero sin carácter limitante, pueden utilizarse configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con la doctrina de esta memoria. De acuerdo con lo anterior, la presente invención no se limita a lo expuesto y descrito precisamente.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Un inhibidor de NFκB seleccionado de sulfasalazina o sulindac, o combinaciones de los mismos, para uso en el tratamiento del dolor asociado con ciática o disco herniado, o dolor radicular por administración local.
- 5 2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el uso se realiza a una dosis que no excede de 100 µg/kg/día.
3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el uso se realiza por administración local a:
  - (i) la región periespinal de la columna vertebral; o
  - (ii) el espacio foraminal, epidural o intratecal de la médula espinal.
- 10 4. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el uso se realiza con un catéter y bomba de fármaco, una jeringuilla y/o liberación de polímero.
5. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de NFκB seleccionado de sulfasalazina o sulindac, o combinaciones de los mismos, para uso en el tratamiento del dolor asociado con ciática o disco herniado, o dolor radicular por administración local.

15



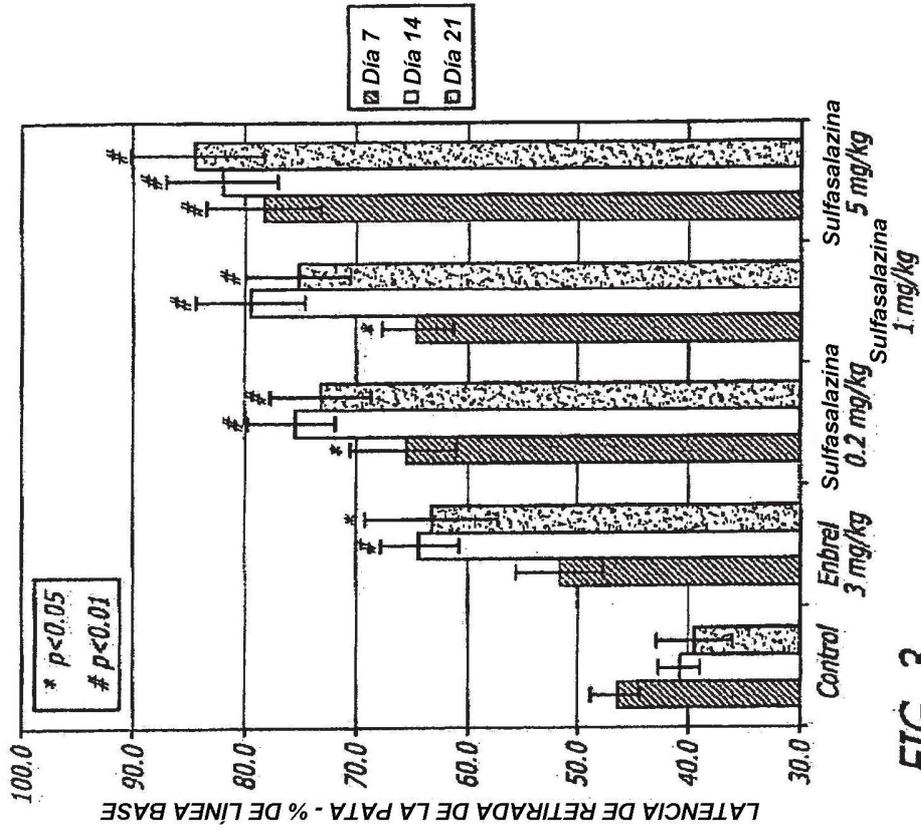


FIG. 3

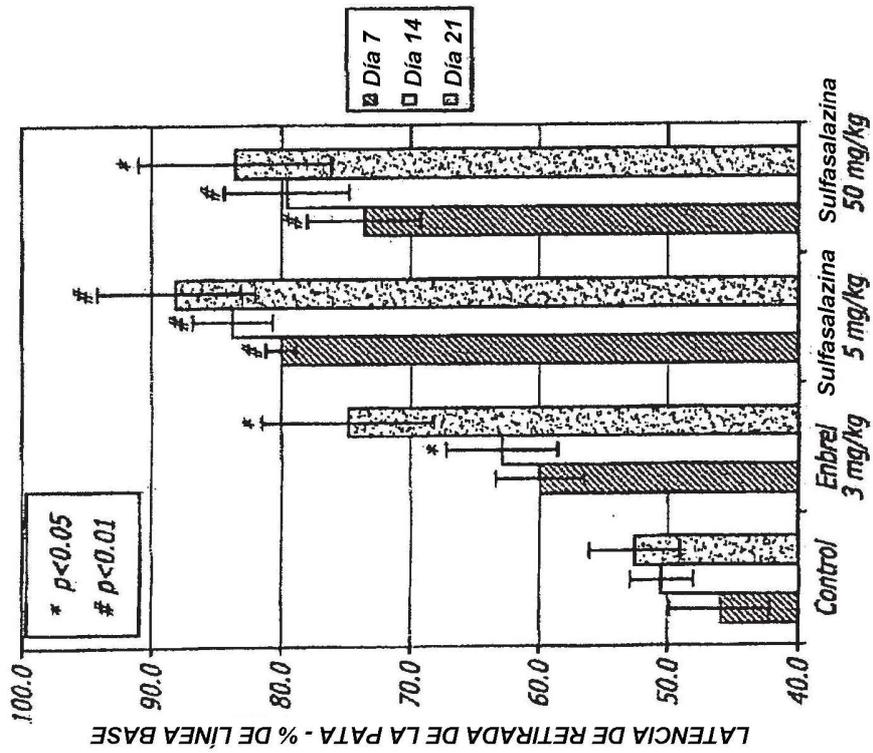


FIG. 2

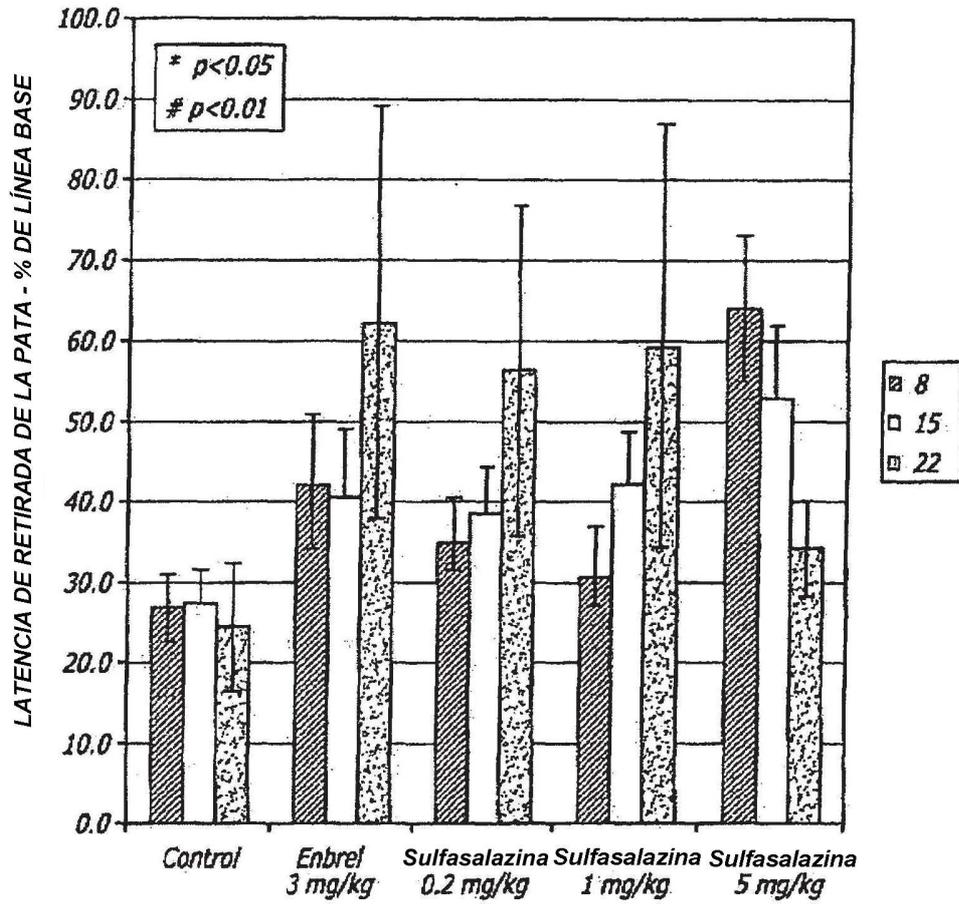
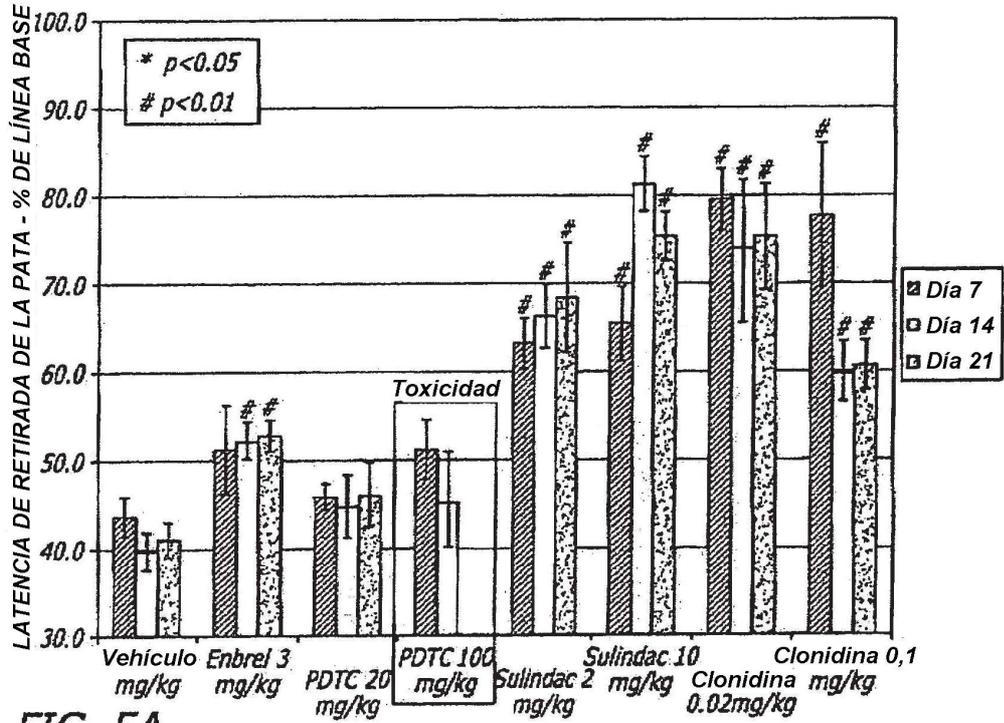
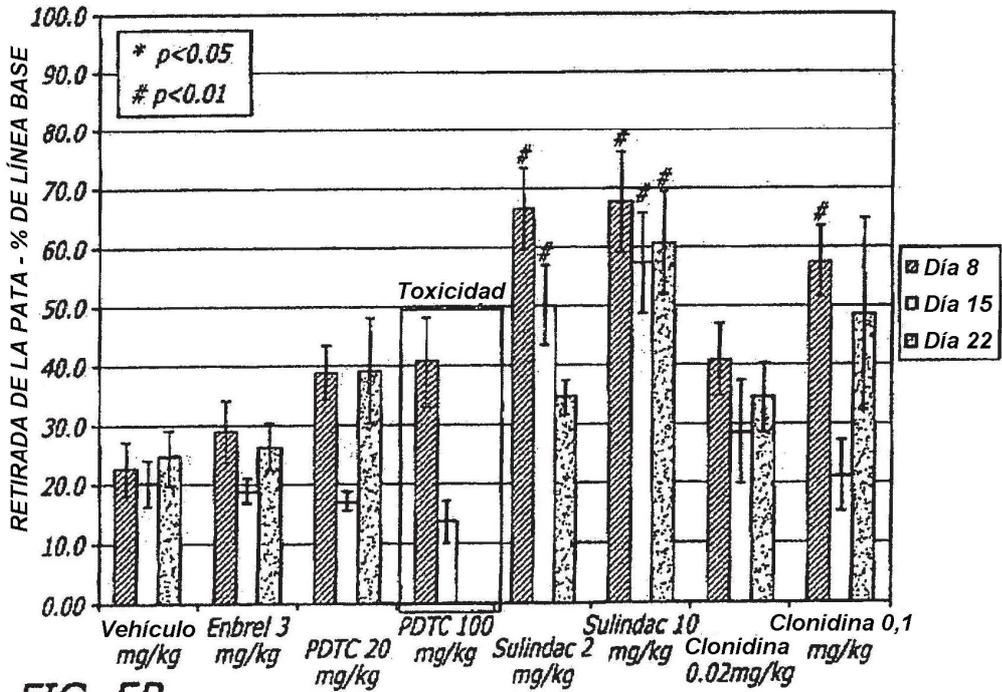


FIG. 4



**FIG. 5A**



**FIG. 5B**

FIG. 6

