

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 369**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2006** **E 06838639 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013** **EP 1965787**

54 Título: **Compuesto terapéutico para la xerostomía con un antioxidante que contiene azufre**

30 Prioridad:

30.11.2005 US 740711 P

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

25.07.2013

73 Titular/es:

**ENDO PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
100 ENDO BOULEVARD
CHADDS FORD, PA 19317, US**

72 Inventor/es:

**TROHA, JANICE, MARY;
ABBAS, VICTORIA, JEAN;
ROSENTHAL, GARY, JOSEPH y
SHAUER, WREN, HENDERSON**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 415 369 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

Compuesto terapéutico para la xerostomía con un antioxidante que contiene azufre

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere al compuesto terapéutico para la xerostomía, que incluye, sin limitación, el uso de los mencionados principios y formulaciones activas en la preparación de formulaciones para el compuesto terapéutico para la xerostomía inducida por radiación.

10 **Antecedente de la invención**

La xerostomía se define como la boca seca y/o saliva espesada resultante de un flujo de saliva alterado, reducido o ausente. La saliva es un fluido transparente viscoso secretado a partir de las glándulas salivales, que incluyen por ejemplo las glándulas parótida, submaxilar, sublingual y glándulas mucosas más pequeñas en la cavidad oral. La saliva está constituida por diversas enzimas, proteínas, pequeñas moléculas orgánicas, electrolitos y constituyentes de origen no salival en una matriz acuosa. La saliva posee muchas funciones importantes que incluyen actividad antimicrobiana, propiedades mecánicas de limpieza, mantenimiento del pH oral entre 6 y 7,4, eliminación de los alimentos procedentes de la cavidad oral, lubricación de la cavidad oral, remineralización y mantenimiento de la integridad de la mucosa oral. La saliva proporciona también una primera defensa contra el ataque químico, microbiano e infeccioso.

Las causas comunes de la xerostomía incluyen medicaciones, irradiación de la cabeza y el cuello y enfermedades orgánicas y psicogénicas: Algunos clases de medicaciones que pueden producir xerostomía incluyen anorécticos, anticolinérgicos, antidepresivos, antihistamínicos, antihipertensivos, medicaciones antiparkinsonianas, antipsicóticos, antiespasmódicos, descongestivos, diuréticos, sedantes/hipnóticos y analgésicos narcóticos. Se han notificado aproximadamente 1800 fármacos en 80 clases de fármacos que poseen la capacidad de causar xerostomía. De los 50 fármacos de marca más frecuentemente prescritos en los Estados Unidos en 2003, se notificó que un 64% eran xerogénicos. La xerostomía puede afectar a pacientes en todos los grupos de edad, sin embargo, es importante resaltar que es la población de más edad (descrita como individuos que son mayores de 65 años) la que resulta más afectada debido a su uso proporcionalmente mayor de estos tipos de fármacos, a menudo de una forma diaria.

Se ha notificado el síndrome de Sjögren (SS) como la enfermedad más común productora de xerostomía. SS es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta ampliamente a la mujer postmenopáusica. Otras dolencias reumatoideas que pueden dar lugar al SS incluyen la artritis reumatoide, el lupus sistémico eritematoso y el escleroderma. Las enfermedades orgánicas que se han notificado que producen xerostomía incluyen la diabetes mellitus, hipertensión, fibrosis quística y enfermedades neurológicas tales como la parálisis de Bell, la parálisis cerebral y el trauma. También, cualquier dolencia que conduzca a la deshidratación tiene el potencial de producir xerostomía.

La radioterapia juega un significativo papel en la gestión del cáncer de cabeza y cuello. En los Estados Unidos se producen anualmente unos 39.000 nuevos casos estimados de cáncer de cabeza y cuello y la incidencia de la xerostomía en dichos pacientes puede ser mayor del 80%. La mucositis oral aguda y la xerostomía aguda y crónica son las toxicidades más comunes y clínicamente significativas que surgen como consecuencia de la irradiación de la cabeza y el cuello. La xerostomía puede ser una secuela de por vida debida a la radiación sobre la cabeza y el cuello. Se ha teorizado que la irradiación de la cabeza y el cuello pueden dar lugar a cambios en las glándulas salivales que pueden ser permanentes o no. La xerostomía tiene un impacto clínicamente adverso sobre el paciente y perturba la alimentación y el sueño, así como producir náuseas.

Los síntomas iniciales de la xerostomía incluyen problemas en la alimentación, al hablar y al tragar y una constante necesidad de fluidos. La masticación de alimentos secos puede llegar a ser difícil. Los pacientes con xerostomía se quejan de trastornos del gusto, irritación de garganta, sensaciones de ardor, aumento de caries, inflamación del borde de la encía, y fisuras de los labios. Una xerostomía prolongada y grave posibilita la pérdida de piezas dentales con un importante aumento en el riesgo de osteonecrosis. A medida que la mucosa oral se deshidrata, los pacientes que utilizan prótesis dentales tienen problemas con la retención de la prótesis, desarrollan llagas y se quejan de que la lengua se pega al paladar de la boca. A medida que el pH oral disminuye y se altera la flora normal de la boca, la mucosa oral se queda seca y pegajosa y aumenta la concentración de algunos microorganismos oportunistas, tales como *Candida albicans*.

El diagnóstico clínico de la xerostomía se realiza usualmente cuando el paciente experimenta sequedad en la boca, saliva espesa, disminución en el flujo de saliva y una aparición súbita de caries. La saliva puede tener un aspecto viscoso y espumoso sobre los dientes y las superficies de las raíces.

El compuesto terapéutico para la xerostomía se ha dirigido hacia el control del deterioro dental, el alivio de los síntomas y el aumento del flujo de saliva. Los tratamientos disponibles varían desde los fármacos que se dispensan sin receta (OTC) a los fármacos que se dispensan con receta. Los compuestos verdaderamente eficaces parecen ser pocos. Tal como se ha señalado anteriormente, un gran número de fármacos que se dispensan con receta

producen o exacerban la xerostomía. Se utilizan geles y enjuagues con flúor para aumentar la resistencia dental a las caries estimulando la remineralización de los dientes. Se utilizan saliva artificial y sustitutos de la saliva en forma de soluciones, pulverizaciones y pastillas para chupar para sustituir la humedad y lubricar la boca, sin embargo, deben utilizarse de forma frecuente y consistente puesto que no estimulan la función salival. Los fármacos que se dispensan con receta disponibles incluyen pilocarpina, cevimefina, anetol tritona, yohimbina, interferón alfa humano y amifostina. La pilocarpina (Salagen) es un agente parasimpaticomimético colinérgico, que puede estimular el flujo salival y producir beneficios clínicos en algunos pacientes así como producir efectos adversos con otros fármacos. Salagen dispensado en forma de comprimidos estimula las secreciones salivales pero aumenta también las secreciones de otras numerosas glándulas. Se ha investigado la pilocarpina para su uso como tratamiento para la mucositis oral, pero se ha encontrado que no es eficaz en la gestión de la mucositis oral. Cevimefina, un agonista colinérgico, es otro agente sistémico que parece ayudar a determinadas poblaciones de pacientes. Cevimefina, dispensado en forma de comprimido, estimula las secreciones salivales pero puede dar como resultado una sudoración excesiva y náuseas. Anetol tritona es un colágeno que estimula el flujo salival en la xerostomía inducida por fármacos. Algunos pacientes que reciben el fármaco estimulador de la secreción biliar observan mejoras en los caudales salivales, los ensayos en pacientes con SS muestran resultados conflictivos. Yohimbina es un antagonista alfa-2 adrenérgico que puede aumentar el flujo de la saliva y puede ser más eficaz que la anetol tritona en poblaciones de SS. El interferón alfa humano está actualmente en ensayos clínicos para su uso como tratamiento primario del SS. Se ha autorizado amifostina (Etilo) para su uso para el compuesto terapéutico para la xerostomía inducida por radiación, sin embargo, se ha encontrado en un estudio de este compuesto para la indicación de la mucositis oral que la amifostina no reduce la mucositis oral.

El documento WO-A-02/092103 da a conocer el uso de amifostina y/o WR-1065 para el tratamiento de xerostomía, mucositis, o ambas dolencias. El documento WO-A-02/092103 da a conocer también el uso de amifostina y/o WR-1065 para la protección contra los efectos adversos del tratamiento con radiación ionizante, estos efectos adversos incluyen xerostomía y mucositis. El documento WO-A-02/09103 no da a conocer el compuesto N-acetil cisteína, ni su uso.

El documento WO-A-02/41837 se refiere al tratamiento de la mucositis y da a conocer la N-acetil cisteína como un compuesto terapéutico preferido, ilustrado a modo de ejemplo y probado experimentalmente. Se da a conocer la terapia de radiación como la causa de la mucositis oral, así como el uso de formulaciones con polímeros de gelación térmica inversa. Un tratamiento específico de xerostomía o "boca seca" no se da a conocer en el documento WO-A-02/41837 y no se menciona en la tabla de puntuación (Tabla 2) como uno de los síntomas o criterios.

El documento WO-A-2004/053097 da a conocer el uso de galato de epigallocatequina (EGCG)/polifenoles del té verde en la protección de las células de las glándulas salivales contra la xerostomía producida por irradiación con luz ultravioleta. Se especula también que el EGCG puede ser aplicable en quimioterapia y/o terapia de radiación para proteger el tejido salival normal.

Incluso aunque se ha notificado algún éxito en el compuesto terapéutico para la xerostomía, tal como se ha señalado anteriormente, dado el gran número de pacientes que padecen de xerostomía anualmente y del mayor número de pacientes que experimentan terapia de cáncer que reciben a menudo múltiples ciclos de terapia de radiación y/o quimioterapia, existe una significativa necesidad de una mejora de los tratamientos de la xerostomía. La presente invención se dirige a esta significativa necesidad.

Resumen de la invención

La invención implica el uso de N-acetilcisteína en la preparación de un medicamento para el compuesto terapéutico para la xerostomía inducida por radiación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de proceso para la preparación de lotes de composiciones de administración para un estudio clínico que es sujeto del Ejemplo.

La Figura 2 es una gráfica de incidencia de xerostomía en sujetos que toman placebo o composiciones que contienen un 5 por ciento en peso o un 10 por ciento en peso de N-acetilcisteína durante el estudio clínico que es el sujeto del Ejemplo.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, "que trata", o "tratamiento", para la xerostomía incluye todas las administraciones farmacéuticas diseñadas para evitar, reducir la gravedad de, curar o aliviar los síntomas de la xerostomía, que incluye, sin limitación un tratamiento profiláctico (preventivo) destinado a evitar la incidencia de la dolencia, el tratamiento curativo destinado a curar una incidencia de la dolencia y el tratamiento paliativo destinado a aliviar o disminuir la gravedad de los síntomas de la dolencia.

Tal como se usa en el presente documento, "NAC" significa N-acetilcisteína, que es la variante acetilada del aminoácido natural L-cisteína. Precursora de glutatión reducido (GSH), NAC se convierte en cisteína circulante mediante desacetilación, que posteriormente queda disponible para la síntesis de GSH según sea necesario.

- 5 Tal como se usa en el presente documento "biocompatible" significa no tener efectos tóxicos o perjudiciales sobre la función biológica en seres humanos.

10 Tal como se usa en el presente documento, "temperatura de transición del gel con inversión térmica", o sencillamente "temperatura de transición", se refiere a una temperatura a la cual el material que tiene propiedades de gelación con inversión térmica cambia su forma física de líquido a gel a medida que aumenta la temperatura del material desde por debajo a por encima de dicha temperatura, y cambia la forma física de gel a líquido a medida que disminuye la temperatura desde por encima a por debajo de la misma.

15 Tal como se usa en el presente documento, "propiedad de gelación con inversión térmica" se refiere a una propiedad de un material, tal como una combinación o composición de administración de un vehículo polimérico/líquido de con gelación con inversión térmica, según el caso, que cambia su forma física de líquido a gel al aumentar la temperatura. Tal como se usa en el presente documento, un gel incluye materiales gelatinosos y semisólidos que no están generalmente fluidizados de manera significativa.

20 Tal como se usa en el presente documento, cada uno de los términos "propiedad de la viscosidad con inversión térmica" y "comportamiento de la viscosidad con inversión térmica" se refiere a un componente o componentes, y en particular a una combinación de vehículo biocompatible polimérico/líquido (normalmente agua), en una composición de administración para que experimente un aumento de la viscosidad al aumentar la temperatura a lo largo al menos algún intervalo de temperatura. La propiedad de gelación con inversión térmica es un tipo de comportamiento de la viscosidad con inversión térmica en donde un componente o componentes, y en particular, una combinación de
25 vehículo biocompatible polimérico/líquido (normalmente agua), en una composición de administración, cambia de una forma líquida a una forma de gel a medida que la temperatura aumenta desde por debajo hasta por encima de la temperatura de transición del gel con inversión térmica.

30 Tal como se usa en el presente documento, "polímero de gelación con inversión térmica" se refiere a un polímero capaz de interactuar con un vehículo líquido, y particularmente agua, de tal manera que la combinación de vehículo polimérico/líquido presenta una propiedad de gelación con inversión térmica cuando el polímero y el vehículo líquido se combinan en al menos alguna proporción. Se apreciará que no todas las combinaciones de un polímero de gelación con fase inversa con el correspondiente vehículo líquido en todas las proporciones o en presencia del resto de aditivos presentará comportamiento de la viscosidad con inversión térmica (incluyendo una propiedad de gelación
35 con inversión térmica) en todo o parte de un intervalo de temperatura de interés, pero para cualquier pareja adecuada de vehículo gelado/líquido con inversión térmica se pueden llevar a cabo sencillos experimentos de cribado para probar la formulación con el fin de determinar el comportamiento de la viscosidad con inversión térmica sometiendo la formulación a temperaturas crecientes en el intervalo de las temperaturas de interés.

40 El compuesto terapéutico para la xerostomía es una sustancia farmacéutica que proporciona, sola o en combinación con otros componentes, un efecto terapéutico para al menos uno de evitar, reducir la gravedad de, curar o aliviar los síntomas de la xerostomía. A este respecto, el efecto terapéutico puede ser debido a la acción directa de la sustancia farmacéutica, o puede ser debido a uno o más de diferentes materiales activados por la sustancia farmacéutica, o para los cuales la sustancia farmacéutica es un precursor.
45

El principio activo o el compuesto terapéutico para la xerostomía es N-acetilcisteína (NAC), que formulada en una composición de administración para el uso, será eficaz para el uso en el tratamiento de la xerostomía inducida por radiación.

50 La administración del compuesto terapéutico para la xerostomía se puede llevar a cabo mediante una variedad de rutas y técnicas de administración. La administración puede ser sistémica o local, utilizando cualquier técnica conveniente. Se puede llevar a cabo la administración sistémica por ejemplo, mediante la ingestión de una cápsula, píldora o una formulación líquida. Se puede llevar a cabo la administración local, por ejemplo, mediante colocación subcutánea en la vecindad de al menos una de las glándulas salivales (preferiblemente mediante inyección) o mediante administración directa a al menos una de las glándulas salivales, tal como mediante inyección de una formulación de administración directamente en la glándula. Una ruta preferida de administración es mediante la administración mucosal llevada a cabo a través de contacto directo de una formulación de administración con la mucosa de interés, tal como mediante la mucosa nasal o la mucosa oral. Para la administración mucosal, la formulación de administración está preferiblemente en la forma de un líquido cuando se administra, que puede estar
60 en la forma de una solución bucal, para la mucosa oral o en la forma de una neblina de gotículas para la administración intranasal para entrar en contacto con la mucosa nasal. Una ruta particularmente preferida de administración es la administración mucosal mediante el contacto directo con las superficies mucosales en el interior de la cavidad oral, denominada en el presente documento como administración mucosal oral.

65

El compuesto terapéutico para la xerostomía se administra normalmente en una formulación de administración, o composición de administración, adecuada para la técnica de administración seleccionada. La composición de administración incluye el compuesto terapéutico para la xerostomía y uno o más componentes diferentes formulados de una manera consistente con la técnica de administración/ruta de administración seleccionada, con la condición de que el resto de componentes no sea incompatible con el comportamiento previsto del compuesto terapéutico para la xerostomía. Los ejemplos de algunos de los restantes componentes que se pueden incluir en una composición de administración incluyen uno o más de los siguientes: vehículos líquidos, modificadores de la reología (tales como agentes espesantes o polímeros de gelación con inversión térmica), potenciadores de la penetración, agentes bioadherentes, estabilizantes para el compuesto terapéutico para la xerostomía u otros componentes (tales como sacarosa, sales y agentes de ajuste del pH), conservantes (tales como antioxidantes tales como hidroxitolueno butilado, antifúngicos, y antibacterianos), y componentes de enmascaramiento del sabor, es particularmente deseable la inclusión de componentes enmascaradores del sabor cuando la administración es mediante administración a la mucosa oral. Los ejemplos de componentes de enmascaramiento del sabor incluyen aromas frutales (y particularmente aromas cítricos tales como aroma de limón proporcionado mediante la adición de zumo de limón o un extracto de limón), aromas de menta, sal, o azúcares. Se pretende que estos ejemplos proporcionen alguna directriz sobre los posibles componentes para la inclusión en una formulación de administración.

La composición de administración puede estar en cualquier forma conveniente para la técnica de administración/ruta de administración prevista. En una realización preferida, la composición de administración está en la forma de un medio fluido fluidizado en el momento de la administración. Por ejemplo, para la administración mucosa, la composición de administración tiene, preferentemente, propiedades lo suficientemente fluidas para que se pueda acomodar en la cavidad oral y agitarse a la manera de un enjuague oral. En esta situación, la composición de administración incluirá normalmente como su constituyente principal un vehículo líquido, que imparte la fluidez deseada a la composición de administración. El vehículo líquido puede ser cualquier líquido conveniente, y puede incluir solamente un único componente líquido o puede ser una mezcla líquida multicomponente. Más a menudo, el vehículo líquido estará comprendido completamente o en su mayor parte por agua que se añade a menudo, por ejemplo, en la forma de una solución salina tamponada o alguna otra solución líquida acuosa conveniente. El vehículo líquido puede ser de tipo orgánico, o puede incluir componentes orgánicos y acuosos. El vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, uno o más de agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y sus mezclas. En una realización preferida, el tratamiento de xerostomía se disuelve en el vehículo líquido en el momento de la administración al paciente.

Una composición de administración particularmente preferida y ventajosa, que es versátil para una variedad de técnicas de administración y rutas de aplicación, y resulta particularmente muy adecuada para la administración mucosa, incluye un copolímero en bloque de polioxialquileno biocompatible. En una implementación preferida de esta realización, el copolímero en bloque de polioxialquileno es un polímero de gelación con inversión térmica seleccionado para que sea incorporado a la composición de administración de manera que imparta un comportamiento de la viscosidad con inversión térmica (que puede incluir o no una propiedad de gelación con inversión térmica). Como mejora adicional, el comportamiento de la viscosidad con inversión térmica es tal que la viscosidad de la composición de administración aumenta al aumentar la temperatura en las proximidades de la temperatura fisiológica humana, que es normalmente aproximadamente de 37° C. De esta manera, la composición de administración se puede administrar como un medio fluido fluidizable de viscosidad inferior a una temperatura fría, y la viscosidad de la composición de administración aumentará a medida que la composición de administración se calienta hacia la temperatura fisiológica.

La composición de administración que incluye un copolímero en bloque de polioxialquileno se denomina algunas veces en el presente documento por conveniencia "formulación de POA", y dicha formulación de POA, que incluye un comportamiento de la viscosidad con inversión térmica se denomina algunas veces en el presente documento por conveniencia "formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica".

Como otra mejora adicional, se formula una formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica de manera que presente un comportamiento de la viscosidad con inversión térmica en un intervalo de temperatura que tiene un límite inferior seleccionado entre el grupo que consiste en 1° C y 2° C y un límite superior seleccionado entre el grupo que consiste en 37° C, 25° C, 15° C, 10° C y 8° C. Por ejemplo, la formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica se puede refrigerar a la temperatura reducida deseada de forma inmediata antes de la administración. Por presentar el comportamiento de la viscosidad con inversión térmica en el intervalo de temperatura, se entiende que solamente la viscosidad de la formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica aumenta al aumentar las temperaturas por encima de algunas temperaturas incluidas en el intervalo y no que la formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica deba presentar el comportamiento de la viscosidad con inversión térmica por encima de todas las temperaturas del intervalo. Cuando el comportamiento de la viscosidad con inversión térmica incluye una propiedad de gelación de la viscosidad con inversión térmica, la formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica incluye preferiblemente una temperatura de transición del gel con inversión térmica en el intervalo de la temperatura señalada.

Debe apreciarse que, si se desea, un polímero de gelación con inversión térmica y un vehículo líquido se pueden incorporar a la composición de administración en proporciones tales que la composición de administración no tenga

una propiedad de gelación de la inversión térmica, o no presente ni siquiera comportamiento de la viscosidad con inversión térmica. Para la mayoría de las situaciones, sin embargo, se prefiere que las composiciones de administración que incluyen un polímero de gelación con inversión térmica presenten también un comportamiento de la viscosidad con inversión térmica.

5 Con el comportamiento de la viscosidad con inversión térmica (que puede implicar o no la gelación con inversión térmica) la formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica se puede administrar a un paciente a temperatura fría, tal como se ha señalado anteriormente, los que proporciona una sensación 'de poder' que podría ser beneficiosa para los tejidos, tales como en la cavidad oral o el esófago, del paciente, tras la administración.

10 También, las formulaciones de POA de la viscosidad con inversión térmica tienden a ser más viscosas, y posiblemente incluso gelatinosas, dependiendo de la concentración del copolímero en bloque de polioxialquileo utilizado, a medida que la formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica se diluye debido a los fluidos biológicos.

15 Los copolímeros en bloque de polioxialquileo preferidos para su uso en las composiciones de administración para administrar el compuesto terapéutico para la xerostomía son copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno. Los ejemplos de algunos copolímeros de bloque de polioxialquileo incluyen Pluronic™ F68 (un poloxámero 188), Pluronic™ F127 (un poloxámero 407), Pluronic™ L121 (un poloxámero 401), y Pluronic™ L101 (un poloxámero 331), y Tetronic™ T1501 (una poloxamina). Pluronic™ y Tetronic™ son marcas comerciales de

20 BASF Corporation. Además, se pueden incluir más de uno de estos y/o los otros copolímeros en bloque de polioxialquileo en la composición de administración.

Además, se pueden incluir también otros polímeros y/u otros aditivos en la composición de administración en la medida que la inclusión no sea inconsistente con las características deseadas de la composición de administración.

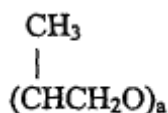
25 Además, estos polímeros se pueden mezclar con otros polímeros u otros aditivos, tales como azúcares, para variar el intervalo de la temperatura de transición, normalmente en disoluciones acuosas, en las cuales se produce el comportamiento de la viscosidad con inversión térmica.

Como se apreciará, pueden existir ahora o en el futuro cualquier número de copolímeros en bloque de polioxialquileo que se puedan utilizar en la composición de administración, y se pretende de forma específica que dichos polímeros estén comprendidos en el alcance de la presente invención cuando se incorporan en la composición de administración.

30

Un copolímero en bloque de polioxialquileo es un polímero que incluye al menos un bloque (es decir, un segmento de polímero) de un primer polioxialquileo y al menos un bloque de un segundo polioxialquileo, aunque también pueden estar presentes otros bloques. Los copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno (denominados algunas veces en el presente documento por conveniencia "copolímeros en bloque de POE-POP" son un tipo de copolímeros en bloque de polioxialquileo preferidos en las formulaciones de POA. También, para las formulaciones de POA de la viscosidad con inversión térmica, el polímero de gelación con inversión térmica es, preferentemente,

40 un copolímero en bloque de POE-POP. Los copolímeros en bloque de POE-POP incluyen al menos un bloque de un polioxipropileno, aunque también pueden estar presentes otros bloques. Un bloque de polioxietileno puede representarse generalmente mediante la fórmula $(C_2H_4O)_b$, donde b es un número entero. Un bloque de polioxipropileno puede representarse generalmente mediante la fórmula $(C_3H_6O)_a$ donde a es un número entero. El bloque de polioxipropileno podría ser, por ejemplo, $(CH_2CH_2CH_2O)_a$, o podría ser

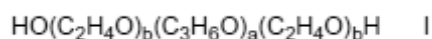


Se sabe que algunos copolímeros en bloque de POE-POP presentan propiedades de gelación con inversión térmica, y se prefieren particularmente estos polímeros para impartir viscosidad con inversión térmica y/o propiedades de gelación con inversión térmica a la formulación de POA. Los ejemplos de copolímeros en bloque de POE-POP incluyen Pluronic™ F68 (un poloxámero 188), Pluronic™ F127 (un poloxámero 407), Pluronic™ L121 (un poloxámero 401), Pluronic™ L101 (un poloxámero 331), y Tetronic™ T1501 (una poloxamina). Tetronic™ T1501 es un ejemplo de copolímero en bloque de POE-POP que tiene al menos un segmento de polímero además de los segmentos de polioxietileno y polioxipropileno. BASF Corporation ha informado de que Tetronic™ T1501 es un copolímero en bloque que incluye segmentos de polímero, o bloques, de óxido de polietileno, óxido de polipropileno y etilendiamina, y está comprendido en un tipo de polímeros conocido como poloxaminas.

50

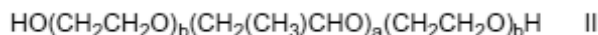
55

Algunos copolímeros en bloque de POE-POP tienen generalmente la fórmula



60 cuyos copolímeros en bloque de esta Fórmula I están generalmente comprendidos en el tipo de polímeros conocidos

como poloxámeros. Los pesos moleculares de los poloxámeros son a menudo de 1000 a 16.000, dependiendo del polímero concreto. En una realización preferida, el copolímero en bloque de POE-POP tiene la Fórmula I y tiene la propiedad de que en presencia de agua en las proporciones adecuadas se encuentra en forma líquida a temperatura ambiente, o a temperaturas refrigeradas, y existe en forma de gel semisólido a las temperaturas corporales de los mamíferos, y más preferentemente, en donde a y b son números enteros en el intervalo de 15 a 80 y de 50 a 150, respectivamente. Un copolímero en bloque de POE-POP particularmente preferido, que es un polímero de gelación con inversión térmica, para su uso en la presente invención, tiene la siguiente fórmula:



En donde a y b son números enteros tales que la base hidrófoba de polioxipropileno representada por $(\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHO})_a$ tiene un peso molecular de 4.000 tal como se ha determinado por el número de hidroxilos; constituyendo la cadena de polioxietileno aproximadamente el 70 por ciento del número total de unidades monoméricas en la molécula y donde el copolímero tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 12.600. Pluronic™ F-127, conocido también como poloxámero 407, es dicho material. Además, se puede utilizar también un Pluronic™ F-127 estructuralmente similar cuando se desea un polímero de gelación con inversión térmica.

En una realización preferida, al menos un copolímero en bloque de polioxialquileño se disuelve en el vehículo líquido de la composición de administración cuando la composición de administración es una forma de medio fluidizable para la administración. En esta realización preferida, el copolímero en bloque de polioxialquileño se selecciona para que sea lo suficientemente soluble en el vehículo líquido con el fin de que esté completamente solubilizado a la temperatura de administración. Para el agua como vehículo líquido, se prefieren copolímeros en bloque de POE-POP que contengan una proporción relativamente grande del POE hidrófilo y una proporción relativamente pequeña del POP hidrófobo, como sería en el caso reflejado en los valores de los subíndices en los polímeros de las fórmulas I y II anteriores. En una realización preferida que utiliza los copolímeros en bloque de POE-POP, los bloques de POE comprenden al menos un 50 por ciento en peso, y más preferentemente al menos un 60 por ciento en peso del copolímero en bloque de POE-POP. Para muchos de los copolímeros en bloque de polioxialquileño útiles en la presente invención, sin embargo, al menos parte del polímero se adherirá a las superficies mucosales del interior de la cavidad oral a medida que la composición de administración se calienta tras su introducción en el paciente. Este suele ser el caso, pero no siempre, por ejemplo, cuando la composición de administración presenta una temperatura de transición del gel con inversión térmica a la temperatura fisiológica o menor. En algunos casos, la composición de administración se diluye mediante la saliva en la cavidad oral, o bien mediante otros fluidos biológicos en otros sitios mucosales, a una velocidad lo suficientemente rápida y en una extensión tal que se evita completamente la gelificación, o se evita incluso que se produzca un aumento de la viscosidad. Sin embargo, incluso cuando no se produce gelificación o un aumento de la viscosidad, parte del copolímero en bloque de polioxialquileño y polímero del compuesto terapéutico para la xerostomía se adherirá a las superficies mucosales. En la mayoría de situaciones, el copolímero en bloque de polioxialquileño se disolverá completamente de forma sustancial en el vehículo líquido cuando la temperatura de la composición esté a una temperatura de 5° C. Existen, sin embargo, algunas situaciones en las que puede ser deseable tener la composición de administración en forma de gel incluso a dichas bajas temperaturas.

La concentración del copolímero en bloque de polioxialquileño en la composición variará dependiendo del copolímero en bloque de polioxialquileño específico y de la situación específica. En la mayoría de situaciones, sin embargo, la composición de administración incluirá una concentración de copolímero en bloque de polioxialquileño que esté en el intervalo que tenga un límite inferior seleccionado a partir del grupo que consiste en un 1% en peso, 5% en peso, 7% en peso, y 10% en peso y que tiene un límite superior seleccionado entre el grupo que consiste en un 30% en peso, 25% en peso, 20% en peso y 18% en peso. Por ejemplo, particularmente preferido para el uso del poloxámero 407 (por ejemplo, Pluronic® F-127) y copolímeros en bloque de polioxialquileño similares con una elevada proporción de polioxietileno que está en un intervalo de entre un 7% en peso a un 20% en peso de la composición de administración.

El compuesto terapéutico para la xerostomía en la composición de administración puede estar presente en cualquier concentración conveniente, consistente con la naturaleza y la potencia del tratamiento concreto y la administración/ruta de administración concretas. Para las formulaciones de POA, que incluyen formulaciones de POA de la viscosidad con inversión térmica, la concentración del compuesto terapéutico para la xerostomía en la composición de administración está a menudo en un intervalo que tiene un límite inferior seleccionado entre el grupo que consiste en un 0,001 % en peso, 0,01 % en peso, 0,1% en peso, 1% en peso, 5 % en peso y 7% en peso y un límite superior seleccionado entre el grupo que consiste en 10% en peso, 15% en peso, 20% en peso y 25% en peso. Para la NAC en la formulación de POA (que incluye las formulaciones de POA de la viscosidad con inversión térmica) una concentración preferida para la NAC en la composición de administración está en un intervalo que tiene un límite inferior seleccionado entre el grupo que consiste en un 1% en peso, 5% en peso y 7% en peso y un límite superior seleccionado entre el grupo que consiste en 10% en peso, 15% en peso y 20% en peso.

En las formulaciones de POA (que incluyen las formulaciones de POA de la viscosidad con inversión térmica), el vehículo líquido (normalmente agua) está normalmente presente en la composición de administración a una

concentración en el intervalo que tiene un límite inferior seleccionado entre el grupo que consiste en un 50% en peso, 60% en peso y 70% en peso y un límite superior seleccionado entre el grupo que consiste en un 95% en peso, 90% en peso, 85% en peso y 80% en peso. Con respecto específicamente a las formulaciones de la viscosidad con inversión térmica, las proporciones relativas del copolímero en bloque de polioxialquilenos de gelación con inversión térmica y el vehículo líquido deben seleccionarse de tal manera que cuando se combinan en la composición de administración, la composición de administración presenta un comportamiento de la viscosidad con inversión térmica deseado.

La composición de administración puede incluir, además del compuesto terapéutico para la xerostomía, el copolímero en bloque de polioxialquilenos y el vehículo líquido, uno o más de diferentes aditivos, que pueden ser, por ejemplo, uno o más del resto de componentes relacionados anteriormente. La concentración de dichos aditivos en la composición de administración, cuando se incluye, puede ser cualquier cantidad que no sea incompatible con el funcionamiento adecuado del compuesto terapéutico para la xerostomía, el copolímero en bloque de polioxialquilenos y el vehículo líquido. En la mayor parte de los casos, sin embargo, cada uno de los mencionados aditivos se utilizará normalmente a una concentración no mayor de un 10 por ciento en peso, a menudo no mayor de un 5% en peso o incluso no más de un 1 por ciento en peso.

Para las formulaciones de POA, el copolímero en bloque de polioxialquilenos se disuelve preferiblemente en el vehículo líquido en el momento de la aplicación de la composición de administración al paciente, en cuyo caso, el copolímero en bloque de polioxialquilenos se selecciona para que tenga una solubilidad suficiente en el vehículo líquido de la composición de administración a la temperatura de administración. En una realización más preferida, el copolímero en bloque de polioxialquilenos y el compuesto terapéutico para la xerostomía se disuelven en el vehículo líquido cuando la composición de administración se administra al paciente. Disponer del polímero biocompatible y el compuesto terapéutico para la xerostomía disueltos simultáneamente en el vehículo líquido asegura una mezcla íntima de los dos materiales, lo que suscita la adhesión del compuesto terapéutico para la xerostomía a las superficies de la cavidad oral junto con el polímero biocompatible, utilizando eficazmente de esta forma el compuesto terapéutico para la xerostomía.

Cuando se administra a un paciente en la forma de un medio fluido fluidizable, la composición de administración tiene una viscosidad relativamente baja cuando la composición de administración está a una temperatura para la administración al paciente para el tratamiento, y normalmente dicha composición de administración cuando se introduce en el paciente tiene una viscosidad no mayor de 0,06 Pa.s (60 cP (centipoises)) y más preferentemente no mayor de 0,05 Pa.s (50 cP). Para las formulaciones de POA de la viscosidad con inversión térmica, la composición de administración se administra normalmente a una temperatura reducida, y tendrá preferentemente una viscosidad a 2° C de no más de 0,06 Pa.s (60 cP) y más preferentemente no más de 0,05 Pa.s (50 cP). Para las formulaciones de POA de la viscosidad con inversión térmica, la viscosidad de la composición de administración presentará preferentemente un aumento en la viscosidad desde una viscosidad no mayor de 0,06 Pa.s (60 cP) (y más preferentemente no mayor de 0,05 Pa.s (50 cP)) a una viscosidad de al menos 0,07 Pa.s (70 cP), o incluso 0,08 Pa.s (80 cP) o más (y más preferentemente incluso mayor) a medida que la temperatura de la composición de administración aumenta durante al menos algún intervalo de temperaturas entre 1° C y la temperatura fisiológica del paciente (por ejemplo, 37° C para un paciente humano). Para la formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica que tiene una propiedad de gelación con inversión térmica, la viscosidad aumentará a menudo hasta un nivel de 0,09 Pa.s (90 cP), o incluso 0,1 Pa.s (100 cP) o más, con un aumento de la temperatura desde por encima a por debajo de la temperatura de transición del gel con inversión térmica.

Para la administración mucosal oral utilizando una formulación de POA de la viscosidad con inversión térmica que tiene una propiedad de gelación con inversión térmica, se puede utilizar la composición de administración como enjuague bucal a una temperatura por debajo de la temperatura de transición del gel con inversión térmica, con lo cual la composición de administración se convertirá en normalmente más viscosa o incluso gelatinosa a medida que se calienta en el interior de la boca. Sin embargo, no todos los aspectos de la invención están así de limitados cuando se trata la xerostomía oral. Por ejemplo, en algunos casos, la composición de administración puede no convertirse en más viscosa o gelatinosa en el interior de la boca del paciente, sino que un copolímero en bloque de polioxialquilenos de gelación con inversión térmica proporcionará adicionalmente alguna protección para el tratamiento de xerostomía oral y permitirá el contacto y la permeación del compuesto terapéutico para la xerostomía en el interior de la mucosa oral.

Se pueden incorporar solutos en la composición de administración de la presente invención para estabilizar el compuesto terapéutico para la xerostomía. Los solutos estabilizadores tales como los que modifican el pH de la composición de administración o un segundo antioxidante, pueden ayudar a proteger y estabilizar el compuesto terapéutico manteniéndolo en forma reducida, pero activa. Además, la modificación del pH, la inclusión de un antioxidante (además del compuesto terapéutico para la xerostomía), o la inclusión de un soluto tal como sacarosa pueden no solo ayudar a proteger y estabilizar el tratamiento, sino que también permiten al copolímero en bloque de polioxialquilenos de gelación con inversión térmica formar disoluciones a viscosidades adecuadas a concentraciones más bajas que las necesarias en agua o también solamente y/o cambiar la temperatura de transición a la cual se produce la gelación térmica. De esta manera, el intervalo de trabajo de un copolímero en bloque de polioxialquilenos de gelación con inversión térmica puede ampliarse y modificarse la temperatura de transición.

Se sabe que en algunos casos no se formará un gel cuando la concentración del copolímero en bloque de gelación con inversión térmica en agua o tampón diluido está fuera de un intervalo concreto, por ejemplo, igual a o menor de un 15% en peso en agua para el PluronicTM F127. Sin embargo, introduciendo solutos estabilizadores del compuesto terapéutico, u otros componentes, en una formulación de POA, se puede manipular la temperatura de transición, disminuyendo también al mismo tiempo vez la concentración del copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno necesaria para formar un gel. También, la presencia del compuesto terapéutico para la xerostomía, un potenciador de la penetración y otros aditivos, tienden a alterar el comportamiento de la viscosidad de la composición de administración, disminuyendo a menudo la concentración del polímero de gelación con inversión térmica requerida para impartir propiedades de gelación con inversión térmica a la composición de administración.

Se proporciona el siguiente ejemplo para ilustrar la presente invención

Ejemplo

Este ejemplo describe un ensayo clínico en el que se evaluaron la formulación y el uso del antioxidante NAC en una matriz de administración de Pluronic® F127 (F127) (formulaciones identificadas anteriormente como RK-0202) para evitar y reducir la incidencia de la mucositis oral en una población de pacientes que recibieron radioterapia (RT) como un curso de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello. Se ha encontrado que la formulación reduce significativamente la incidencia de la mucositis oral severa así como la incidencia de la xerostomía. La reducción de la xerostomía fue inesperada.

Diseño del estudio

Se ha llevado a cabo un ensayo doble ciego controlado por placebo en pacientes con cáncer de cabeza y de cuello. Los objetivos del ensayo fueron evaluar la eficacia y la tolerabilidad de RK-0202 sobre la mucositis oral inducida por radiación y otras toxicidades. Se han aleatorizado noventa y cuatro (94) pacientes con cáncer de cabeza y de cuello para el tratamiento con placebo o dos concentraciones de dosificación diferentes de NAC en RK-0202. Veintisiete pacientes recibieron RK-0202 que contenía un 5% en peso de NAC, 37 recibieron RK-0202 con un 10% en peso de NAC, y 29 recibieron placebo. Los pacientes comenzaron la dosificación antes de su primer tratamiento de radiación y han continuado la dosificación seis veces al día a lo largo del tratamiento con radiación. Se han evaluado la mucositis oral y otras toxicidades inducidas por la radiación dos veces a la semana a lo largo del curso de tratamiento con radiación.

Pacientes

Se ha llevado a cabo el estudio en 15 centros en Norteamérica (12 en los Estados Unidos y 3 en Canadá). El protocolo ha sido homologado por el comité institucional de revisión de cada centro. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de llevarse a cabo la inscripción y antes de que se llevaran a cabo los procedimientos relacionados con el estudio. Los pacientes aptos tenían al menos 18 años de edad, tenían una puntuación del estado de comportamiento de Karnofsky de al menos 60 y fueron programados para recibir una dosis total de radiación de haz externa de al menos 60 Gy para el carcinoma de cabeza y cuello. El volumen de radiación planificado tuvo que incluir al menos 3 centros de calificación oral, se definió un centro de calificación como el que recibiría al menos 60 Gy en 2 cm². La radioterapia consistiría en 1,8 – 2,2 Gy por día en fracciones individuales y hasta 3,3 Gy/día durante el estímulo concurrente. Se excluyeron del estudio los pacientes que recibían quimioterapia concomitante, amifostina o salageno, o si había evidencias de mucositis oral al inicio del estudio, antes de la radioterapia de la cabeza y el cuello. Se han excluido también los pacientes con un impedimento médico, sociológico, o psicológico debido a posibles problemas de seguimiento del protocolo. Se ha permitido el uso simultáneo de antifúngicos, analgésicos tópicos y sistémicos así como enjuagues bucales paliativos consistentes en lidocaína viscosa, leche de magnesio, bicarbonato en polvo y sales

Se ha seguido en cada institución un protocolo normalizado para el cuidado oral. Se pidió a los pacientes que se cepillaran los dientes dos veces al día, que se limpiaran los dientes con hilo dental una vez al día, que aplicaran tratamientos de flúor y se abstenerse de llevar dentadura postiza. Se prohibieron los enjuagues bucales comerciales.

Formulaciones y fabricación de los fármacos del estudio

La tabla 1 muestra los compuestos y los porcentajes de cada compuesto utilizados en las formulaciones de RK-0202 al 5% y al 10% y el placebo.

Tabla 1

Ingrediente	Placebo	NAC al 5%	NAC al 10%
NAC	Nada	5,0	10,0
F127	13,0	13,0	13,0
CaNa ₂ EDTA	0,09	0,09	0,09

Ingrediente	Placebo	NAC al 5%	NAC al 10%
Metil Parabeno	0,20	0,20	0,20
Citrato de Na	0,20	0,29	0,29
NaCl	1,418	Nada	Nada
NaOH	Nada	1,225	2,45
Sucralosa	0,050	0,050	0,050
Extracto de limón	2,40	2,40	2,40
Agua (c.s.)	82,552	77,745	71520
Todos los valores como % en p/p.			

La Figura 1 es un diagrama que resume el procesamiento utilizado para la producción de las formulaciones de RK-0202 para el ensayo clínico en Fase 2. Con referencia a la Figura 1, todas las materias primas se pesan y se colocan en recipientes de dispensación, de los cuales las materias primas se retiran para la preparación de las formulaciones de RK-0202. Las formulaciones de RK-0202 se preparan en lotes en un recipiente de preparación. Tal como se muestra en la Figura 1, en el recipiente de procesamiento se prepara una solución inicial de F-127 al 1% en agua que contiene también el EDTA disodio calcio, citrato de sodio, metil parabeno (conservante) y sucralosa (endulzante). A continuación se añade el NAC al tanque de procesamiento. Se añade NaOH con un enfriador ajustado para evitar las oscilaciones de temperatura por encima de 15° C producidas por el calor de la disolución. Se realiza un primer ajuste para mantener un intervalo de pH de 5,5-6,0. Se añade el resto del F127 del lote y se enfría el recipiente de procesamiento a medida que el pH se vigila y se ajusta según sea necesario para mantener el pH de 5,5-6,0. Se añade el extracto de limón y se realiza un ajuste final del pH para completar el lote.

El lote se filtra y se introduce en recipientes, que se cierran herméticamente, se etiquetan y se almacenan a 2-9° C en cajas de cartoncillo para el uso clínico.

Dosificación del fármaco del estudio

Los pacientes comienzan tomando el fármaco del estudio al comienzo de su radioterapia (RT), antes de la primera fracción de radiación. Se pidió a los pacientes que se enjuagaran con el fármaco del estudio (10 ml) durante 1 minuto, aproximadamente seis veces cada día o una vez cada 2 – 3 horas mientras estaban despiertos. Se dosificó a los pacientes con el fármaco del estudio durante la totalidad de su tratamiento de radioterapia.

Se evaluó la mucositis oral con la escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Miller AB y col., 1981), los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional del Cáncer (INC) para la mucositis oral inducida por toxicidad y la Evaluación de la Mucositis Oral (OMAS).

Se evaluaron los acontecimientos adversos dos veces a la semana y se calificaron de acuerdo con los Criterios de Toxicidad Comunes para los acontecimientos adversos del NCI (CTCAE Versión 3). Se registró la xerostomía como un acontecimiento adverso en este ensayo y se definió de acuerdo con los criterios CTCAE del NCI.

Criterios de valoración de la eficacia y la seguridad

El análisis de todos los criterios de valoración de la eficacia y la seguridad incluyó a todos los pacientes aptos que se sometieron a aleatorización y recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. Se analizó la incidencia de la mucositis grave utilizando un análisis de tiempo hasta el fracaso, con dosis de RT acumulativas para el tiempo, y el intervalo especificado como 0 – 60 Gy. Los pacientes con mucositis oral de calificación 0, 1, o 2 según la OMS o el NCI se consideraron un éxito y aquellos con calificación ≥ 3 como fracasos. Las comparaciones principales se realizaron entre los grupos de placebo y RK-0202 con NAC al 10%.

Resultados

RK-0202 redujo de forma significativa la incidencia de la xerostomía inducida por radiación en comparación con el placebo. Un ochenta y seis por ciento de los pacientes que recibieron placebo notificaron xerostomía durante el estudio en comparación con un 63% de todos los pacientes que recibieron RK-0202, incluyendo un 67% de pacientes que recibieron RK-0202 con NAC al 5% y un 58% de pacientes que recibieron RK-0202 con NAC al 10% ($p = 0,027$ para RK-0202 al 10% frente a placebo). Se determinaron los valores de P mediante el test exacto de Fisher. Estos resultados para la xerostomía se resumen gráficamente en la Figura 2. La incidencia de la mucositis oral de clase 3 o 4 de la Organización mundial de la Salud (OMS) producida por una dosis de radiación acumulativa de 50 Gy fue del 56% sobre el placebo en comparación con el 25% sobre RK-0202 que contenía NAC al 10% ($p = 0,041$). En comparación con el placebo, RK-0202 redujo también significativamente la incidencia de la mucositis grave de acuerdo con la escala de toxicidad del NCI, 88% para los tratados con placebo en comparación de un 42% tratados con RK-0202 ($p = 0,005$). Además, RK-0202 redujo significativamente la necesidad de tubos de alimentación externos para mantener el estado nutricional, el 23% de los tratados con placebo requirieron tubos de

alimentación en comparación con un 3% de pacientes tratados con RK-0202. La Tabla 2 resume los acontecimientos adversos durante el estudio clínico. También significativa y sorprendente es la reducida incidencia de la pérdida de peso, anorexia y ansiedad entre pacientes que recibieron RK-0202, tal como se muestra en la Tabla 2.

5 **Tabla 2: Acontecimientos adversos que se producen de forma más frecuente mediante el sistema corporal del NCI y el plazo preferido**

Análisis	Placebo	NAC al 5%	NAC al 10%	NAC al 10% vs. Placebo prueba exacta de Fisher)
N	29	27	38	
Todos los acontecimientos adversos > 20%				
Incidencia N (%)				
Síntomas constitucionales				
Fatiga	15 (529)	11 (41)	18 (47)	
Pérdida de peso	14 (48)	11 (41)	4 (11)	p = 0,009
Dermatología/Piel				
Dermatitis	13 (45)	13 (48)	20 (53)	
Alopecia	1 (3)	3 (11)	5 (13)	
Gastrointestinal				
Xerostomía	25 (86)	18 (67)	22 (58)	p = 0,027
Disgeusia	14 (48)	13 (48)	17 (45)	
Náusea	15 (52)	14 (52)	11 (29)	p = 0,082
Disfagia	10 (34)	11 (41)	15 (39)	
Estreñimiento	13 (45)	8 (30)	10 (26)	
Odinofagia	11 (38)	10 (37)	10 (26)	
Anorexia	14 (48)	9 (33)	7 (18)	p = 0,016
Vómitos	7 (25)	11 (41)	6 (16)	
Deshidratación	6 (21)	7 (26)	3 (8)	
Mucositis de la cavidad oral	5 (17)	2 (7)	2 (5)	
Infección				
Candidiasis	9 (31)	5 (19)	9 (24)	
Linfático				
Edema, Cabeza y Cuello	4 (14)	4 (15)	11 (29)	
Análisis	Placebo	NAC al 5%	NAC al 10%	NAC al 10% vs. Placebo (prueba exacta de Fisher)
N	29	27	38	
Todos los acontecimientos adversos > 20%				
Incidencia N (%)				
Neurología				
Dolores de cabeza	9 (31)	8 (30)	8 (21)	
Ansiedad	9 (31)	5 (19)	1 (3)	p = 0,0035
Dolor				
Respiración	10 (34)	8 (30)	12 (32)	
Pulmonar/superior				
Respiratorio				
Tos	3 (10)	3 (11)	5 (13)	
Fármaco del estudio				
Ardor en la boca	5 (17)	4 (15)	10 (26)	

Nota. Los recuentos y los denominadores en la parte superior de las columnas son el número de sujetos en el intento de tratar la población. Se hace un recuento de sujetos más de una vez en cada sistema corporal del NCI y el término preferido

Conclusiones

10 RK-0202 redujo de forma significativa la incidencia de la xerostomía inducida por radiación y la mucositis oral grave en pacientes tratados con radioterapia para cáncer de cabeza y cuello. El efecto de RK-0202 sobre la xerostomía se debe potencialmente a la protección de la función salival superficial, la estimulación del flujo salival y la disminución de la viscosidad de la saliva.

15 La descripción de la invención, que incluye el ejemplo anterior, se ha presentado a fines de ilustración y descripción. También se pretende que la(s) realización(ones) preferida(s) descrita(s) anteriormente en el presente documento explique(n) el mejor modo conocido de practicar la invención y permita a otros expertos en la técnica utilizar la invención en diversas realizaciones y con las diversas modificaciones requeridas para sus aplicaciones o usos concretos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de N-acetilcisteína en la preparación de un medicamento para el compuesto terapéutico para la xerostomía inducida por radiación.
2. Uso de la reivindicación 1, en la que una composición de administración comprende N-acetilcisteína en combinación con un copolímero en bloque de polioxialquileo.
3. El uso de la reivindicación 2, en la que la composición de administración comprende un vehículo líquido.
4. El uso de la reivindicación 3, en el que la composición de administración se puede administrar a un paciente en la forma de un medio fluido fluidizable.
5. El uso de una de la reivindicación 3 ó 4, en el que la N-acetilcisteína se disuelve en el vehículo líquido cuando la composición de administración está en la forma de un medio fluido fluidizable; y/o donde el copolímero en bloque de polioxialquileo se disuelve en el vehículo líquido cuando la composición de administración está en la forma de un medio fluido fluidizable.
6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en las que el vehículo líquido es agua.
7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en las que el vehículo líquido comprende entre un 50 por ciento en peso y un 90 por ciento en peso, tal como de un 60 por ciento en peso a un 85 por ciento en peso, de la composición de administración.
8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que el copolímero en bloque de polioxialquileo es un copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, tal como un poloxámero 407 o equivalente.
9. El uso de la Reivindicación 8, en el que el polioxietileno comprende al menos un 50 por ciento en peso del copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno.
10. El uso de una de la reivindicación 8 ó 9, en el que el copolímero en bloque de polioxialquileo es un polímero de gelación con inversión térmica, y la composición de administración presenta un comportamiento de la viscosidad con inversión térmica sobre algunas temperaturas en el intervalo de entre 1° C y 37° C.
11. El uso de la reivindicación 10, en el que la composición de administración tiene una propiedad de gelación con inversión térmica y una temperatura de transición del gel con inversión térmica en un intervalo de entre 1° C y 37° C.
12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en el que la N-acetilcisteína comprende entre 0,001 por ciento en peso y 25 por ciento en peso, tal como de 5 por ciento en peso a 15 por ciento en peso, de la composición de administración.
13. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que el copolímero en bloque de polioxialquileo comprende entre 1 por ciento en peso a 30 por ciento en peso, tal como 7 por ciento en peso a 18 por ciento en peso, de la composición de administración.
14. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, en el que la composición de administración está en la forma de una solución de enjuague oral adaptada para la introducción de la solución de enjuague oral en el interior de la cavidad oral de un paciente.

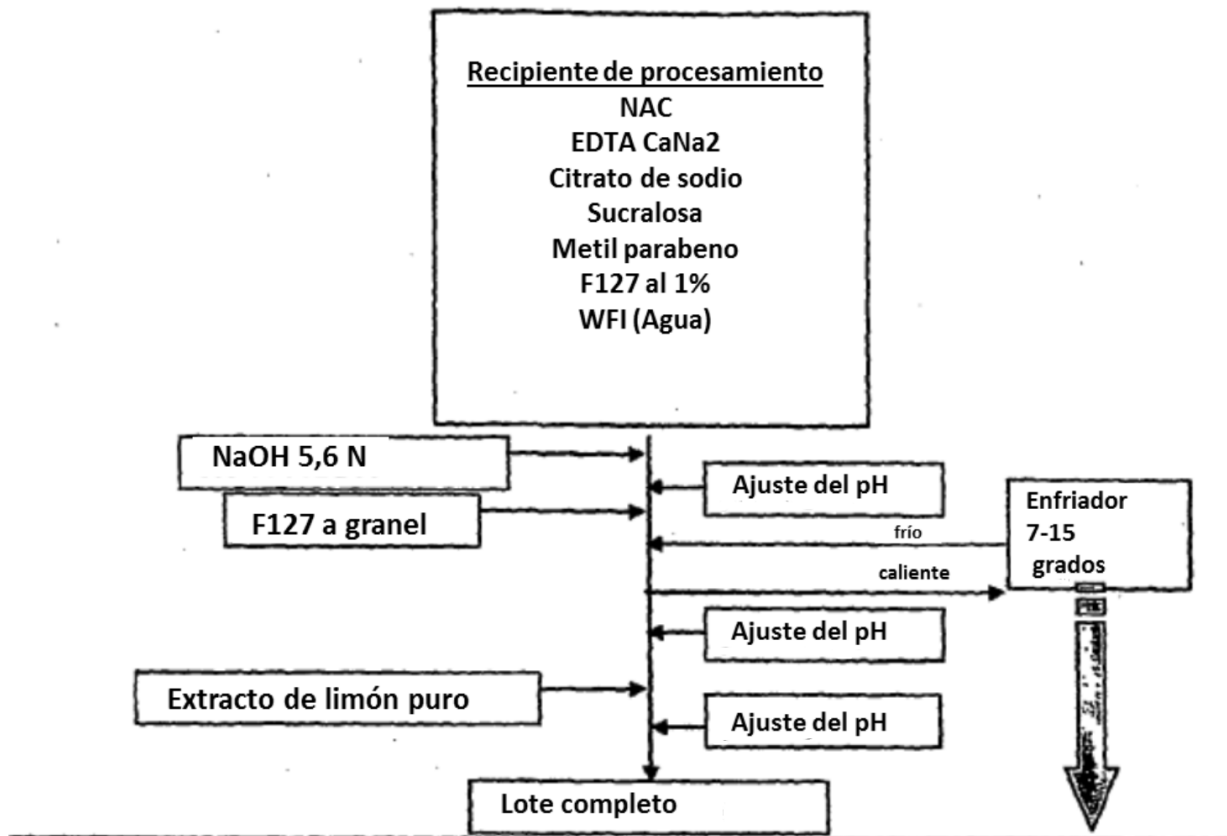


FIGURA 1

Figura 2: Porcentaje de Incidencia de la xerostomía

