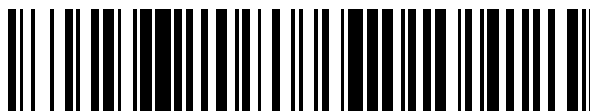


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 349**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2010 E 10790906 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2504001**

54 Título: **Combinación para el tratamiento de la mucositis inducida por radiación o quimioterapia**

30 Prioridad:

26.11.2009 IT MI20092080

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

19.06.2015

73 Titular/es:

**PROFESSIONAL DIETETICS S.P.A. IN FORMA
ABBREVIATA "P.D. S.P.A." (100.0%)**

**Via Ciro Menotti, 1/A
20129 Milan, IT**

72 Inventor/es:

**CONTI, EDOARDO CARLO MARIA;
CONTI, GIOVANNI FEDERICO MARIA;
ARBORIO MELLA, ISABELLA y
DIOGUARDI, FRANCESCO SAVERIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 538 349 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

Combinación para el tratamiento de la mucositis inducida por radiación o quimioterapia

La presente invención se refiere a una combinación de glicina, prolina y, opcionalmente, un polímero formador de película sintético y/p lisina y/o leucina, para el tratamiento de la mucositis inducida por radiación o quimioterapia.

5 Antecedentes de la técnica

10 La mucositis oral (MO) es uno de los efectos secundarios más frecuentes y potencialmente graves del tratamiento antitumoral no quirúrgico (1, 2). Clínicamente se caracteriza por eritema, formación de úlceras con o sin pseudomembranas, sangrado, formación de exudados, y / o infecciones localizadas en el nivel superior (3), y puede convertirse en una forma debilitante que afecta negativamente a la calidad de vida del paciente. El daño a las membranas mucosas puede extenderse desde la cavidad oral hasta la faringe; en la presente invención, por lo tanto, el término "mucositis oral" incluye mucositis de la faringe.

15 La percepción por el paciente de los síntomas asociados con la MO varía de una sensación de dolor en la boca al deterioro de varias funciones orales (4). La MO puede asociarse con síntomas de dolor, como disgeusia, disfagia y dificultad para hablar, masticar o tragar, con el consiguiente deterioro de la capacidad para comer, pérdida de peso, y la necesidad de alimentarse a través de una sonda nasogástrica.

20 Todo esto no sólo tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente, sino que también puede conducir a la interrupción del tratamiento o una reducción de la dosis del medicamento antitumoral, con la consiguiente disminución de la esperanza de vida del paciente (5). En términos económicos, los ingresos hospitalarios frecuentes de los pacientes que sufren MO, y su atención en el hogar por personal especializado en la administración de medicamentos o alimentación parenteral, implican una carga considerable para el servicio nacional de salud (6,7).

25 A pesar de la gravedad y la frecuencia de los casos de MO y los numerosos estudios llevados a cabo sobre el tema, aún no existe una estrategia estándar universalmente aceptada para la prevención y tratamiento de esta complicación potencialmente grave. Aunque en algunos estudios se ha demostrado que el inicio de la MO puede prevenirse o reducirse, se llevaron a cabo en un número insuficiente de participantes, y no cumplen con las normas adecuadas que permiten la elaboración de guías de práctica clínica (8-11).

30 En la actualidad, el tratamiento de la MO y del dolor causado por ella comprende: anestésicos tópicos básicos, analgésicos sistémicos, antiinflamatorios, agentes de recubrimiento de la mucosa, enjuagues bucales, higiene bucal en general y antimicrobianos (5, 12-15). También se han probado numerosos agentes distintos, tales como factores de crecimiento y citocinas, compuestos biológicos que protegen la mucosa, crioterapia y tratamiento con láser de bajo nivel (13,16). El ácido hialurónico (AH) desempeña un papel importante en la cicatrización del tejido, por medio de diversos mecanismos (17- 19); en ensayos clínicos también se ha confirmado que mejora el proceso de curación de las úlceras de las extremidades inferiores (20) y la mucosa nasal después de la cirugía (21) y reduce la epitelitis aguda en pacientes sometidos a radioterapia para el tratamiento de cáncer de cabeza, cuello, mama o pélvico (22).

35 Por tanto, la investigación se centra en las nuevas estrategias de tratamiento para la mucositis oral y las formulaciones correspondientes.

Recientemente se ha demostrado que un gel basado en 0,2 % de AH para uso tópico no sólo alivia el dolor / picazón asociado con la estomatitis aftosa recurrente y el liquen plano oral atrófico/erosivo, sino que también contribuye a la resolución clínica de las zonas que presentan úlceras, erosiones o atrofia (23,24).

40 El documento WO 2007/048524 describe composiciones farmacéuticas para cicatrización de heridas que comprenden una combinación de glicina, lisina, leucina y prolina y hialuronano sódico, que es particularmente eficaz para facilitar el proceso de renovación celular que forma la base de una rápida cicatrización de heridas, estimular la reconstrucción del tejido conjuntivo y la consiguiente regeneración de las células epiteliales.

El documento WO 2008/027904 divulga formulaciones de polímeros viscosos tales hialuronatos o PVP para el tratamiento de la estomatitis o la mucositis.

45 El documento WO 02/39978 divulga un suplemento nutricional enteral para pacientes malnutridos o enfermos crónicos comprende glutamina, antioxidantes y ácidos grasos. La glicina puede estar opcionalmente presente como un antagonista del calcio.

Descripción de la invención

50 Actualmente, se ha descubierto que las combinaciones que comprenden glicina, prolina y, opcionalmente, un polímero natural o sintético formador de película, lisina y / o leucina, son eficaces en el tratamiento de la mucositis oral inducida por radiación o quimioterapia, especialmente en cuanto a la gestión del dolor. En particular, se ha encontrado que la combinación de glicina y prolina aumenta sorprendentemente la expresión génica de la e-NO sintasa y de VEGF. Además, dichos aminoácidos controlan y mejoran la producción de TGF beta y controlan la síntesis de colágeno por los fibroblastos cuantitativamente. Esto significa que la combinación de glicina y prolina,

particularmente cuando están en asociación con lisina y leucina, también es eficaz en la supresión de la expresión de TGF beta y, por lo tanto, evita la producción de colágeno fibrótico cuando la tasa de producción de colágeno por los fibroblastos es máxima. El ácido hialurónico solo no tiene absolutamente ninguna actividad en este sentido y, por lo tanto, no se puede observar ni obtener prevención de la cicatrización fibrótica.

5 Las composiciones según la presente invención tienen un considerable efecto de aceleración sobre la cicatrización de heridas y, sobre todo, un efecto sorprendente sobre la gestión del dolor, especialmente en términos de reducción del dolor y del alivio inmediato (sólo 2 horas después de la administración). El uso de las composiciones de acuerdo con la invención, por tanto, constituye una ayuda práctica para la gestión del dolor, lo que proporciona una rápida y eficaz reducción del dolor.

10 Por consiguiente, la presente invención se refiere a una formulación para uso oral, que comprende:

- a) glicina,
- b) prolina,
- c) un polímero sintético o natural formador de película, y / o
- d) lisina, y/o
- 15 e) leucina,

para su uso en el tratamiento de la mucositis oral inducida por radiación o quimioterapia.

Según la invención, el polímero natural o sintético formador de película se selecciona de ácido hialurónico o una sal del mismo, polivinilpirrolidona, y derivados de celulosa.

20 De acuerdo con un aspecto preferido, el polímero natural o sintético formador de película es ácido hialurónico o una sal del mismo.

Según la invención, los aminoácidos están presentes en la forma L.

De acuerdo con un aspecto preferido, las composiciones según la invención contendrán los diversos constituyentes activos en las siguientes proporciones de la composición en peso:

- 25 a) de 0,5 a 20 % de glicina,
- b) de 0,2 a 15 % de prolina,
- c) de 0,5 a 5 % de ácido hialurónico o una sal del mismo,
- d) de 0,05 a 10 % de lisina,
- e) de 0,05 % a 3 % de leucina.

30 Las composiciones según la invención podrían formularse adecuadamente para la administración tópica en forma de pulverización, aerosol, enjuague bucal o gel, y se prepararán de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la tecnología farmacéutica, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Handbook, Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU., usando excipientes, solubilizantes, emolientes, estabilizantes, emulsionantes, reguladores del pH y conservantes aceptables para su uso final.

Pruebas farmacológicas

35 El ensayo se realizó en 27 pacientes con MO, que habían sido tratados recientemente (en las dos semanas anteriores) con dosis diarias de radioterapia o quimioterapia, que presentaban MO de al menos de grado 1 evaluada en la escala de la mucositis de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y cuyo dolor no se aliviaba con tratamiento con paracetamol / co-codamol / ácido acetilsalicílico. Cada paciente fue tratado 3-4 veces al día durante 40 14 días con la composición según la invención en forma de pulverización, que tenía que mantenerse *in situ* durante al menos 2 minutos. Se les instruyó para que no comieran, bebieran ni se lavaran la boca durante al menos 1 hora. A lo largo del período de ensayo, se pidió a los pacientes que tuvieran especial cuidado con la higiene oral, utilizando enjuagues bucales que comprenden una solución sin alcohol de gluconato de clorhexidina, y que no fumaran, bebieran alcohol ni comieran alimentos irritantes. Los resultados del ensayo se ilustran en las Tablas I y II a continuación.

45 La Tabla I muestra la puntuación del dolor en las distintas etapas de evaluación. A tiempo T0 (basal - antes del inicio del tratamiento), se evaluaron los siguientes parámetros: dolor (usando una escala lineal visual analógica de 1 a 100) y gravedad de la MO (utilizando la escala de la mucositis de la OMS). La eficacia del tratamiento se evaluó sobre la base de la puntuación del dolor, el índice de resolución clínica y el cumplimiento de los pacientes a los 50 tiempos T01 (después de 2 horas), T11 (después de 24 horas), T2 (después de 72 horas), T3 (después de 7 días) y T4 (después de 14 días).

Tabla I. Puntuación del dolor evaluado con la EVA en las distintas etapas de evaluación.

Puntuación del dolor	Media (mm) ± SD	Prueba intragrupo (prueba de Wilcoxon)	Prueba intragrupo en modelos de medidas repetidas (prueba de Friedman)
<i>Dolor a T0 (basal)</i>	74,1 (± 17,6)	Diferencias significativas a T01 ($p < 0,0001$) y tras 24 h, 72 h, 7 y 14 días ($p < 0,001$) en comparación con el valor basal	($p < 0,0001$)
<i>Dolor a T01 (tras 2 h)</i>	49,3 (± 18,2)		
<i>Dolor a T1 (tras 24 h)</i>	39,4 (± 22)		
<i>Dolor a T2 (tras 72 h)</i>	24,8 (± 19)		
<i>Dolor a T3 (tras 7 días)</i>	11,8 (± 15,5)		
<i>Dolor a T4 (tras 14 días)</i>	6,2 (± 10,8)		

5 Los resultados mostraron una reducción significativa de los síntomas de dolor solo 2 horas después de la administración de la pulverización, por comparación con las mediciones basales ($p < 0,0001$; $z = -4,541$). Esta reducción del dolor progresó durante el período de dos semanas ($p < 0,0001$).

10 La Tabla II muestra el efecto del tratamiento sobre el índice de resolución clínica. Los pacientes tratados mostraron una mejoría clínica significativa de las lesiones sólo 72 horas después del tratamiento ($p = 0,0051$; $z = -2,803$; prueba de Wilcoxon). En particular, la prueba de Friedman mostró una mejoría clínica significativa ($p < 0,0001$) en comparación con el valor basal en las diversas etapas de la medición. Durante el período de observación de dos semanas, todos los pacientes mostraron una mejora significativa en comparación con el valor basal ($p < 0,0001$), y su capacidad para tragar sólidos y líquidos mejoró gradualmente.

Tabla II. Efecto sobre el índice de resolución clínica durante el tratamiento.

Etapas de la medición	Índice de resolución clínica	Número de pacientes (%)
<i>T1 (tras 24 horas)</i>	Completo	1 (3,7)
	Parcial	14 (51,9)
	Ausente	12 (44,4)
<i>T2 (tras 71 horas)</i>	Completo	3 (11,1)
	Parcial	20 (74,1)
	Ausente	4 (14,8)
<i>T3 (tras 7 días)</i>	Completo	5 (18,5)
	Parcial	22 (81,5)
	Ausente	0 (0)
<i>T4 (tras 14 días)</i>	Completo	21 (77,8)
	Parcial	6 (22,2)
	Ausente	0 (0)

15 Todos los pacientes también mostraron un buen cumplimiento y ninguno de ellos se quejó de efectos secundarios al final del ensayo. Ninguno de los pacientes se vio obligado a interrumpir el tratamiento de radioterapia o quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Scully C, Sonis S, Diz PD. Ora1 mucositis. *Oral Dis* 2006; 12:229-241.
2. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003; 25:1057-1070.
- 5 3. Compilato D, Cirillo N, Termine N, Kerr AR, Paderni C, Ciavarella D, Campisi G. Long-standing oral ulcers: proposal for a new "S-C-D classification system". *J Oral Pathol Med* 2009; 38:241-253.
4. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004; 26:77-84.
- 10 5. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005; 25:540-554.
6. Peterman A, Cella D, Glandon G, Dobrez D, Yount S. Mucositis in head and neck cancer: economic and quality-of-life outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001:45-51.
7. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 98:1531-1539.
- 15 8. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100:2026-2046.
9. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000978.
- 20 10. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001973.
11. Potting C, Mistiaen P, Poot E, Blijlevens N, Donnelly P, van Achterberg T. A review of quality assessment of the methodology used in guidelines and systematic reviews on oral mucositis. *J Clin Nurs* 2009; 18:3-12.
- 25 12. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17:1767-1779; discussion 1779-1782, 1791-1762.
13. Bensadoun RJ, Le Page F, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, Poissonnet G, Dassonville O, Demard F. [Radiation-induced mucositis of the aerodigestive tract: prevention and treatment. MASCC/ISOO mucositis group's recommendations]. *Bull Cancer* 2006; 93:201-211.
- 30 14. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, Elting L, Mittal BB, Schattner MA, Spielberger R, Treister NS, Trotti AM 3rd. NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1: S1-21; quiz S22-24.
15. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* 2008; 52:61-77.
- 35 16. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:180-186.
17. Chen WY, Abatangelo G: Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7:79-89.
18. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60:1110-1119.
- 40 19. David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschrevel B, Vincent JC, Bogdanowicz P, Boumediene K, Pujol JP. Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16:274-287.
20. Ortonne JP. [Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin]. *Ann Dermatol Venereol* 2001; Suppl: 13-16.
- 45 21. Soldati D, Rahm F, Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25:253-261.
22. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 42:155-161.
- 50 23. Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:299-303.
24. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:461-465.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral que comprende:
 - a) glicina,
 - b) prolina,
 - 5 c) un polímero sintético o natural formador de película,
 - d) lisina,
 - e) leucina,para su uso en el tratamiento de la mucositis inducida por radiación o productos quimioterapéuticos.
- 10 2. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero natural o sintético formador de película es seleccionado de ácido hialurónico o una sal del mismo, polivinilpirrolidona y derivados de celulosa.
3. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el polímero natural o sintético formador de película es ácido hialurónico o una sal del mismo.
4. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los aminoácidos están en la forma L.
- 15 5. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en la que los componentes de la combinación están presentes en los siguientes intervalos en peso de la composición:
 - a) de 0,5 a 20 % de glicina,
 - b) de 0,2 a 15 % de prolina,
 - c) de 0,5 a 5 % de ácido hialurónico o una sal del mismo,
 - 20 d) de 0,05 a 10 % de lisina,
 - e) de 0,05 % a 3 % de leucina.
6. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en la que la composición está en la forma de una pulverización, aerosol, enjuague bucal o gel.