

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 121**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/717 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2014 E 14187915 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2859891**

54 Título: **Uso de una combinación para la prevención de la mucositis inducida por radiación o quimioterapia**

30 Prioridad:

08.10.2013 IT MI20131660

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2018

73 Titular/es:

**PROFESSIONAL DIETETICS INTERNATIONAL
S.R.L. IN FORMA ABBREVIATA P.D. INT. S.R.L.
(100.0%)
Via Ciro Menotti 1/A
20129 Milano, IT**

72 Inventor/es:

GIORGETTI, PAOLO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 669 121 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

Uso de una combinación para la prevención de la mucositis inducida por radiación o quimioterapia

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende glicina, prolina y, opcionalmente, un polímero formador de película natural o sintético, y/o lisina y/o leucina, para su uso en la prevención de la mucositis inducida por radiación o quimioterapia, en la que la composición es para ser administrada por vía oral.

Antecedentes de la técnica

10 La mucositis oral (OM) 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, hemorragia, formación de exudados y/o infecciones localizadas en el nivel superior (3), y puede evolucionar a una forma debilitante que afecta negativamente la calidad de vida del paciente. El daño a las membranas mucosas puede extenderse desde la cavidad oral a la faringe; en esta invención, por lo tanto, el término "mucositis oral" incluye mucositis de la faringe.

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

20 Todo esto no solo tiene un impacto adverso en la calidad de vida del paciente, sino que también puede llevar a la suspensión del tratamiento o a la reducción en la dosis de medicamento antitumoral, con la consiguiente disminución de la esperanza de vida del paciente (5). En términos financieros, los frecuentes ingresos hospitalarios de pacientes que padecen de OM y su atención domiciliaria por parte de personal capacitado en la administración de fármacos o la alimentación parenteral involucran una carga considerable para el servicio nacional de salud (6,7).

25 A pesar de la gravedad y frecuencia de los casos de OM y de muchos estudios realizados sobre el tema, todavía no existe una estrategia estándar universalmente aceptada para la prevención y el tratamiento de esta complicación potencialmente grave. Aunque algunas pruebas han demostrado que el inicio de la OM puede prevenirse o reducirse, se realizaron en un número insuficiente de participantes y no cumplen los estándares adecuados que permiten la redacción de normas de práctica clínica (8-11).

30 En la actualidad, el tratamiento de la OM y el dolor causado por ésta comprenden anestésicos tópicos básicos, analgésicos sistémicos, antiinflamatorios, agentes de recubrimiento de la mucosa, enjuagues bucales, higiene oral en general y antimicrobianos (5,12-15). También se han probado otro número de agentes, como factores de crecimiento y citocinas, compuestos biológicos que protegen la mucosa, crioterapia y terapia con láser de bajo nivel (13, 16). El ácido hialurónico (HA) juega un papel importante en la curación de tejidos, por medio de diversos mecanismos (17-19); las pruebas clínicas también han confirmado que mejora el proceso de curación de las úlceras de los miembros inferiores (20) y la mucosa nasal después de cirugía (21) y reduce la epitelitis aguda en pacientes sometidos a radioterapia para tratar cáncer de cabeza, cuello, mama o pélvico (22).

35 Por lo tanto, la investigación se centra en nuevos tratamientos y estrategias de prevención para la mucositis oral y las formulaciones correspondientes.

Recientemente se demostró que un gel a base de HA al 0,2 % para su uso tópico no solo alivia la sensación de dolor/ardor asociado con estomatitis aftosa recurrente y liquen plano atrófico/erosivo, sino que también contribuye a la resolución clínica de áreas que presentan úlceras, erosiones o atrofia (23, 24).

40 La solicitud de patente internacional WO2007/048522 divulga composiciones farmacéuticas para curación de heridas que comprenden una combinación de glicina, lisina, leucina y prolina e hialuronato de sodio, que es particularmente eficaz para facilitar el proceso de renovación celular que constituye la base de la curación rápida de heridas, promoviendo reconstrucción del tejido conectivo y regeneración consecuente de las células epiteliales.

45 La misma combinación también ha demostrado ser capaz de tratar la mucositis oral y vaginal o rectal (WO2011/064297). LIONEL D'HONDT ET AL: "Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments.", THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT JUN 2006, divulga muchos candidatos para la prevención de la mucositis inducida por la radioterapia. Sin embargo, el problema de prevenir la mucositis permanece sin resolver. Un agente capaz de prevenir la aparición de la mucositis cuando se administra antes del tratamiento de quimioterapia o de radioterapia representaría un progreso médico significativo, mejorando la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

50

Descripción de la invención

5 Se ha encontrado ahora que las combinaciones que comprenden glicina y prolina en proporciones/combinaciones específicas, y opcionalmente un polímero formador de película natural o sintético, lisina y/o leucina, son eficaces en la prevención/profilaxis de la mucositis oral inducida por radiación o quimioterapia, cuando se administra antes del inicio del tratamiento de quimioterapia o radioterapia.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención han demostrado ser capaces de prevenir el inicio de la mucositis cuando se administran al menos 24 horas y hasta 15 días antes del inicio del tratamiento farmacológico o terapéutico que puede inducir la inflamación de las membranas mucosas.

10 La presente invención, por lo tanto, se relaciona con una composición que comprende:

a) glicina,

b) prolina,

y opcionalmente

c) un polímero formador de película natural o sintético, y/o

15 d) lisina, y/o

e) leucina,

para su uso en la prevención de la mucositis inducida por radiación o quimioterapia, en la que la composición es para ser administrada por vía oral. De acuerdo con la invención, el polímero formador de película natural o sintético se selecciona de ácido hialurónico o una sal del mismo, polivinilpirrolidona y celulosa. De acuerdo con un aspecto preferido, el polímero formador de película natural o sintético es ácido hialurónico o una sal del mismo.

20

De acuerdo con la invención, los aminoácidos están presentes en forma de L.

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

a) glicina del 0,5 al 20 %,

25 b) prolina del 0,2 al 15 %,

y opcionalmente

c) ácido hialurónico, o una sal del mismo, del 0,5 al 5 %, y/o

d) lisina del 0,05 al 10 %, y/o

e) leucina del 0,05 % al 3 %

30 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden formularse de manera adecuada para administración tópica oral en forma de pulverizador, aerosol, enjuague bucal o gel, y se preparan de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en tecnología farmacéutica, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Handbook, Mack Publishing Co., NY, EE. UU., que utiliza excipientes, solubilizantes, emolientes, estabilizantes, emulsionantes, reguladores de pH y conservantes aceptables para su uso final.

35 Los experimentos farmacológicos han demostrado la capacidad de las composiciones de acuerdo con la invención para prevenir la acción oxidativa de ROS sobre el envejecimiento de los fibroblastos, lo que conduce a una reducción en la actividad metabólica de los queratinocitos.

40 Su eficacia también ha sido confirmada por ensayos clínicos realizados en una muestra estadísticamente significativa de pacientes con tumores de diversos orígenes que debían someterse a ciclos de quimioterapia (doxorubicina, cisplatino) y/o radioterapia. Algunos de los pacientes reclutados para el ensayo tenían antecedentes de mucositis de diversos grados después del tratamiento de quimioterapia.

5 Los pacientes fueron tratados tres veces al día durante cuatro días consecutivos, comenzando cuatro días antes del tratamiento de quimioterapia, con un pulverizador que contiene ácido hialurónico, glicina, prolina, lisina y leucina (Mucosamin®). El tratamiento continuó durante todo el ciclo de tratamiento. La composición se administró en cantidades que ascendían a tres bocanadas, y se mantuvo in situ durante al menos 2 minutos. A los pacientes se les dijo que no comieran, bebieran ni se enjuagaran la boca por lo menos una hora después del tratamiento.

Los pacientes fueron evaluados con un examen físico en T#0 (primer examen y comienzo de la profilaxis), T#1 (inicio del tratamiento antitumoral), T#2 (control después de 24 horas), T#3 (control después de 72 horas), T#4 (control después de 7 días), T#5 (control después de 14 días) y fin del tratamiento. En el 80 % de los casos no hubo aparición de mucositis, y en el 20 % restante solo se observó mucositis leve (grado 1).

10 Referencias

1. Scully C et al., 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.
3. Compilato D et al., J Oral Pathol Med 2009; 38:241-253.
- 15 4. Scully C et al., Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. Head Neck 2004; 26:77-84.
5. Saadeh CE. Pharmacotherapy 2005; 25:540-554.
6. Peterman A et al., J Natl Cancer Inst Monogr 2001:45-51.
7. Elting LS, et al., Cancer 2003; 98:1531-1539.
- 20 8. Rubenstein EB et al., Cancer 2004; 100:2026-2046.
9. Worthington HV et al., Cochrane Database Syst Rev 2007:CD000978.
10. Clarkson JE et al., Cochrane Database Syst Rev 2007:CD001973.
11. Potting C et al., J Clin Nurs 2009; 18:3-12.
12. Epstein JB et al., Oncology (Williston Park) 2003; 17:1767-1779; discussion 1779-1782, 1791-1762.
- 25 13. Bensadoun RJ et al., Bull Cancer 2006; 93:201-211.
14. Bensinger W et al., J Natl Compr Canc Netw 2008; 6 Suppl 1 :S1-21; quiz S22-24.
15. Lalla RV et al., Dent Clin North Am 2008; 52:61-77.
16. Arora H, et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105:180-186.
17. Chen WY, et al., Wound Repair Regen 1999; 7:79-89.
- 30 18. Price RD, et al., J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007; 60:1110-1119.
19. David-Raoudi et al., Wound Repair Regen 2008; 16:274-287.
20. Ortonne JP. Ann Dermatol Venereol 2001; Suppl: 13-16.
21. Soldati D, et al., Drugs Exp Clin Res 1999; 25:253-261.
22. Liguori V et al., Radiother Oncol 1997; 42:155-161.
- 35 23. Nolan A et al., J Oral Pathol Med 2009; 38:299-303.
24. Nolan A, et al., J Oral Pathol Med 2006; 35:461-465.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
- a) glicina,
 - b) prolina,
- 5 y opcionalmente
- c) un polímero formador de película natural o sintético, y/o
 - d) lisina, y/o
 - e) leucina,
- 10 para su uso en la prevención de mucositis inducida por radiaciones o agentes quimioterapéuticos, en el que la combinación es para ser administrada por vía oral.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero formador de película natural o sintético se selecciona de ácido hialurónico o una sal del mismo, polivinilpirrolidona y celulosa.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el polímero formador de película natural o sintético es ácido hialurónico o una sal del mismo.
- 15 4. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los aminoácidos están en forma de L.
5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, en la que los diversos componentes de la combinación están presentes en los siguientes intervalos de composición en peso:
- a) glicina del 0,5 al 20 %,
 - b) prolina del 0,2 al 15 %,
- 20 y opcionalmente
- c) ácido hialurónico, o una sal del mismo, del 0,5 al 5 %, y/o
 - d) lisina del 0,05 al 10 %, y/o
 - e) leucina del 0,05 % al 3 %.
- 25 6. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, en la que la composición está en forma de pulverizador, aerosol, enjuague bucal o gel.