(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 779 749**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/4172 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2016** **PCT/IB2016/052724**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016** **WO16181335**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2016** **E 16726183 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020** **EP 3294279**

(54) Título: **Composiciones que comprenden aminoácidos para uso en el tratamiento de mucositis en pacientes con neoplasia que están sometidos a radioterapia y/o quimioterapia**

(30) Prioridad:

14.05.2015 IT UB20150354

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.08.2020

(73) Titular/es:

PROFESSIONAL DIETETICS INTERNATIONAL S.R.L. (100.0%)
Via Ciro Menotti 1/A
20129 Milano, IT

(72) Inventor/es:

GIORGETTI, PAOLO LUCA MARIA

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 779 749 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

Composiciones que comprenden aminoácidos para uso en el tratamiento de mucositis en pacientes con neoplasia que están sometidos a radioterapia y/o quimioterapia

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a composiciones que comprenden aminoácidos para uso en el tratamiento de mucositis en pacientes que padecen neoplasia, en particular de la región cérvico-cefálica, sometidos a radioterapia y/o quimioterapia.

Antecedentes

En los pacientes que padecen neoplasias de la región cérvico-cefálica (también denominada cáncer de cabeza y cuello), la quimioterapia y radioterapia han generado un buen control del crecimiento del tumor y mejorado la tasa de supervivencia. Sin embargo, tales pacientes suelen estar sujetos al desarrollo de mucositis graves en grandes áreas de la cavidad oral, la faringe y la laringe, que sólo son inducidas mediante tratamientos radioterapéuticos y/o quimioterapéuticos. Debido a tales mucositis, los pacientes suelen quedar incapacitados para consumir medicamentos orales, lo que implica, en algunos casos, la necesidad de disminuir la dosis de quimioterapia o de detener la radioterapia con resultados obviamente negativos para el paciente.

Con el fin de superar los problemas causados por mucositis inducida por los tratamientos antitumorales, han sido puestos en práctica diversos intentos por controlar y reducir su aparición y/o gravedad, tal como, por ejemplo, una mayor atención al cuidado bucal y el uso de anestésicos y antimicrobianos tópicos. Sin embargo, hasta la fecha no ha sido identificada una terapia que permita concretamente contrarrestar o, al menos, reducir la aparición y/o gravedad de tal mucositis en esta clase de pacientes.

La glutamina es el aminoácido más abundante en el cuerpo. Es un combustible primario y un precursor esencial para la biosíntesis de nucleótidos en células de rápida proliferación tal como enterocitos, fibroblastos, linfocitos y macrófagos, para los que representa un aminoácido esencial. Además, la glutamina es útil como un sustrato para la síntesis de glutatión y tiene propiedades antioxidantes.

Si es expuesto a un estrés severo, el cuerpo es incapaz de sintetizar cantidades suficientes de este aminoácido, lo que resulta en una disminución de los niveles plasmáticos de glutamina. En estas condiciones, el sistema inmunológico de la mucosa es inhibido y la liberación de glutamina por el tejido muscular es reducida.

Además, ha sido demostrado que los pacientes que padecen cáncer avanzado de cabeza y cuello, sometidos a terapia citotóxica, desarrollan una deficiencia de glutamina (1). En las últimas dos décadas, diversos estudios han examinado si la glutamina reduce la incidencia y gravedad de la mucositis inducida por radioterapia y/o quimioterapia (2-7), sin embargo, sin arribar a ninguna conclusión respecto al papel real de la glutamina en la prevención o tratamiento de tal mucositis (4-6). En la publicación Jebb 1994 (6), los autores de hecho atestiguan que tras la administración de 16 gramos de glutamina por día no se observaron resultados significativos en el tratamiento/prevención de la mucositis.

Recientemente han sido publicados los resultados de un estudio clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo sobre la eficacia de la administración de glutamina a pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello (8) y se ha concluido que la glutamina, cuando es administrada en una dosis diaria de 30 g, disminuye significativamente la gravedad de la mucositis inducida por los tratamientos antitumorales. En esta publicación también se afirma que las concentraciones de glutamina entre 10 y 26 gramos/día son ineficaces para el tratamiento de la mucositis. Los datos hematoquímicos de los pacientes objeto del estudio (8) demuestran, sin embargo, un empeoramiento de diversos parámetros en comparación con el grupo de control. En particular, resultan empeorados el recuento total de neutrófilos y el recuento total de leucocitos, la hemoglobina, la creatina fosfocinasa, así como el hierro y el cinc, lo que implica, en estos pacientes, una mayor aparición de infecciones bacterianas locales y sistémicas, astenia en reposo y fatiga durante la actividad motora, lo que da lugar a un aumento del trabajo cardiorrespiratorio, a una reducción de la capacidad de producir energía muscular y a una disminución de la capacidad antioxidante en múltiples sitios. Por último, estas situaciones provocan, especialmente en los ancianos, un deterioro de la función cognitiva. En síntesis, un estado negativo de estos parámetros hace que el paciente se vuelva mucho más "frágil".

Sumario de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones. Todo tópico por fuera del ámbito de las reivindicaciones es proporcionado sólo a título informativo. La presente invención se refiere a una composición de aminoácidos para uso en el tratamiento de la mucositis en pacientes que padecen neoplasia de la región cérvico-cefálica y que están sometidos a radioterapia o radioquimioterapia, la composición comprende un agente activo, dicho agente activo comprende los aminoácidos glutamina, leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, histidina, fenilalanina, metionina, triptófano, tirosina y cistina, en el que la relación en peso de glutamina: leucina está comprendida en el intervalo de 4,3 a 5,3.

La presente divulgación tiene por objeto proporcionar composiciones a base de aminoácidos para uso en el tratamiento de mucositis en pacientes que padecen neoplasia de la región cérvico-cefálica, sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, que permiten reducir la aparición y/o gravedad de la mucositis y, al mismo tiempo, contrarrestar el estrés oxidativo y la inhibición del sistema inmunitario de la mucosa causados por el tratamiento antineoplásico.

De acuerdo con la presente divulgación, el propósito anterior es logrado gracias al objeto específicamente indicado en las reivindicaciones a continuación, que se pretenden como parte fundamental de la presente divulgación.

Una realización de la presente divulgación se refiere a una composición de aminoácidos para uso en el tratamiento de la mucositis en pacientes que padecen neoplasia de la región cérvico-cefálica, sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, que comprende un agente activo, en el que el agente activo comprende los aminoácidos: glutamina, leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, histidina, fenilalanina, metionina, triptófano, tirosina y cistina, en el que la relación en peso de glutamina:leucina está comprendida en el intervalo de 4,3 a 5,3.

Los inventores han descubierto que las composiciones descritas en la presente memoria son capaces de determinar i) una reducción de la aparición y/o gravedad de la mucositis inducida por el tratamiento antineoplásico, ii) una mejora del marco inmunohematológico en comparación con los controles y iii) una reducción de la aparición y/o gravedad de la disfagia causada por la propia neoplasia o por el tratamiento antineoplásico, gracias a un efecto antiinflamatorio de la composición que permite contrarrestar la aparición de la anorexia, "fatiga" y/o sarcopenia, y además iv) una mejora del metabolismo celular al impedir la prevalencia de una condición hipercatabólica.

Una ventaja relacionada con el uso de las composiciones descritas en la presente memoria reside en la alta tolerabilidad de las composiciones que pueden ser administradas a estos pacientes incluso cuando padecen disfagia.

Otra ventaja vinculada al uso de la composición descrita en la presente memoria reside en el hecho de que el uso de aminoácidos en forma libre comprendidos en el agente activo permite producir tales composiciones a un costo comparativamente y extremadamente bajo con respecto a proteínas sintéticas y factores de crecimiento, a través de procedimientos de producción conocidos *per se* y ampliamente usados en el campo de la preparación de composiciones a base de aminoácidos libres. Sin embargo, el campo de aplicación de la invención también puede extenderse a aminoácidos obtenidos mediante ingeniería genética o cualquier otro procedimiento artificial.

Descripción detallada de realizaciones preferentes

En la siguiente especificación, se brindan numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de las realizaciones. Las realizaciones pueden ser realizadas sin uno o más de los detalles específicos, o con otros procedimientos, componentes, materiales, etc. En otros casos, las características, materiales u operaciones bien conocidas no son mostradas o descritas en detalle para evitar oscurecer los aspectos de las realizaciones.

La referencia a la largo de la presente especificación a "una realización" o "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrito en relación con la realización está incluido en al menos una realización. De este modo, el término "en una realización" repetido en diversos pasajes de la presente especificación no se refiere necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden ser combinados de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones. Los encabezados proporcionados en la presente memoria son sólo por conveniencia y no interpretan el ámbito o finalidad de las realizaciones.

En una realización de la presente divulgación, la composición de aminoácidos para uso en el tratamiento de la mucositis en pacientes que padecen neoplasia de la región cérvico-cefálica, sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, comprende un agente activo, en el que el agente activo comprende los aminoácidos: glutamina, leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, histidina, fenilalanina, metionina, triptófano, tirosina y cistina, en el que la relación en peso de glutamina:leucina está comprendida en el intervalo de 4,3 a 5,3, preferentemente 4,5 a 5,0, más preferentemente es de 4,5.

Con frecuencia, los pacientes que padecen neoplasia de la región cérvico-cefálica, dentro de las 4-5 semanas desde el comienzo de la radioquimioterapia, desarrollan mucositis, dermatitis e hinchazón de los tejidos blandos. Estos efectos secundarios son debidos a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-α) cuya síntesis es estimulada por la activación de factores de transcripción, en particular el factor nuclear-κB (NF-κB).

Clínicamente, los pacientes experimentan dolor, producción de moco espeso, boca seca (xerostomía), tumefacción de los tejidos a menudo acompañada de disfagia aguda. Siguen la malnutrición de los pacientes o incluso su deterioro, presentes en aproximadamente 30-50% de los casos ya en el momento del diagnóstico. Entre las causas de la malnutrición previa al tratamiento pueden ser reconocidas la odinofagia, la obstrucción mecánica, la disfagia por infiltración tumoral y por último, pero por eso siendo menos importante, factores tal como anorexia y "fatiga", consecuencia de la producción tumoral directa e indirecta de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF).

Además, es razonable suponer que la sarcopenia que caracteriza a los pacientes desnutridos también puede afectar a los músculos que intervienen en el proceso de deglución y, por lo tanto, dar lugar a la aparición o incluso al empeoramiento de la disfagia (si ya existe). Por lo tanto, se crea un círculo vicioso de desnutrición y disfagia.

En la mayoría de los pacientes en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento antitumoral, los efectos agudos son resueltos y la deglución comienza a mejorar.

Sin embargo, en algunos pacientes, la inflamación aguda puede ser tan prolongada o exuberante que durante el proceso de reparación del tejido inducido por la terapia antitumoral la fase fibrótica prevalece sobre la fase regenerativa. Siguen la fibrosis tisular, linfedema y, en consecuencia, disfagia tardía (incluso años más tarde).

Los estudios experimentales y clínicos han demostrado que la glutamina (9) i) es un precursor esencial (por medio del glutamato) de la síntesis del glutatión intracelular (GSH) (tripéptido con acción protectora de las células contra el estrés oxidativo), y ii) es capaz de proteger directa e indirectamente (mediante la expresión de proteínas de choque térmico) a las células del daño inducido por las citoquinas proinflamatorias (acción antiinflamatoria).

Los estudios clínicos llevados a cabo mediante la administración de la composición de la presente divulgación a pacientes que padecen neoplasia de la región cérvico-cefálica y que están sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, han demostrado que la composición es capaz de mejorar la condición física de los pacientes, determinando i) una menor incidencia y/o gravedad de la mucositis inducida por el tratamiento antineoplásico, ii) una mejora inesperada del marco inmunohematológico en comparación con los pacientes no tratados, y iii) una reducción de la aparición y/o gravedad de la disfagia causada por la propia neoplasia o por el tratamiento antineoplásico, gracias a un efecto antiinflamatorio de la composición que permite contrarrestar la aparición de la anorexia, "fatiga" y/o sarcopenia, y además iv) una mejora del metabolismo celular en estos pacientes al evitar la prevalencia de una condición hipercatabólica.

Los datos experimentales obtenidos en el estudio clínico realizado con la composición descrita en la presente memoria muestran que la administración de la composición - en pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello y que están sometidos a un tratamiento antineoplásico - durante 6 semanas (21 g de glutamina y 15 g de aminoácidos esenciales/día) reduce la mucositis más de lo que ha sido demostrado en la técnica anterior (8) y, al mismo tiempo, permite contrarrestar el estrés oxidativo (gracias a la acción antiinflamatoria ejercida por la composición) y la inhibición del sistema inmunológico de la mucosa causada por el tratamiento antineoplásico y mejorar el metabolismo celular (evitando la aparición de hipercatabolismo), determinando el mantenimiento de los niveles fisiológicos de albúmina en la sangre y diversos parámetros significativos del marco inmunohematológico.

De hecho, en los pacientes del grupo de control han sido observadas de manera significativamente más frecuente mucositis y astenia en reposo y fatiga durante la actividad motora, lo que dio lugar a un aumento del trabajo cardiorrespiratorio, una reducción de la capacidad para producir energía muscular, una reducción de la capacidad antioxidante de múltiples sitios, un empeoramiento del estado inflamatorio crónico que es revelado con el linfedema y la disfagia tardía, así como con un marco hematológico menos compensado.

Los datos experimentales muestran que, en los pacientes tratados con la composición desvelada en la presente memoria, son obtenidos el mantenimiento de los niveles de albúmina, la fuerza muscular y una reducción de la frecuencia de la mucositis y disfagia.

De manera completamente inesperada, de hecho los inventores de la presente composición han demostrado que la administración de 20-25 g/día de glutamina complementada con 15-20 g/día de aminoácidos esenciales (es decir leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, histidina, fenilalanina, metionina, triptófano, tirosina y cistina) permite un uso de la glutamina en diversas áreas del cuerpo, especialmente en células y tejidos inmunocompetentes, más del que puede ser derivado sólo de la glutamina exógena. Además, la composición permite mantener (no mostrado en la técnica anterior como se indica por ejemplo en las publicaciones (8) y (10)) niveles inalterados de hemoglobina, albúmina, neutrófilos totales y leucocitos.

La composición objeto de la presente divulgación de hecho permite mejorar la síntesis de proteínas de múltiples sitios en presencia de un estado inflamatorio sistémico y regional con un caso de hipercatabolismo, que después es contrastado y llevado a un estado metabólico fisiológico celular. El hecho de contrarrestar el hipercatabolismo de hecho permite conservar la integridad de los tejidos, estimular los procesos de reparación y conservar el buen funcionamiento del sistema inmunológico, principalmente a nivel de la mucosa oral.

En una realización preferente, la composición de la presente divulgación tiene una composición (expresada como una dosis única, un sobre de 12 mg de aminoácidos totales) como se muestra en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad por peso mg/sobre	% p/p basado en el total	Intervalo % p/p	Intervalo preferido % p/p
L-Glutamina	7000,00	58,33	50-65	55-60
L- Leucina	1562,50	13,02	10-15	12-14
L-Isoleucina	781,25	6,51	4-8	5-7
L-Valina	781,25	6,51	4-8	5-7
L-Lisina	812,50	6,77	4-8	5-7
L-Treonina	437,50	3,64	2,5-5	3-4
L-Histidina	187,50	1,56	0,5-2,5	1-2
L-Fenilalanina	125,00	1,04	0,5-2,5	0,5-1,5
L-Metionina	62,50	0,52	0,3-0,7	0,4-0,6
L-Triptófano	25,00	0,21	0,1-0,4	0,1-0,3
L-Tirosina	37,50	0,31	0,1-0,5	0,2-0,4
L-Cistina	187,50	1,56	05,-2,5	1-2
Peso total	**12000,00**	**100%**		

La presente composición también puede comprender, en realizaciones preferentes, agentes espesantes que - originando una composición en forma de gel - permiten la ingesta de la composición por parte de los pacientes que padecen disfagia causada por la propia neoplasia o su aparición tardía debido al estado metabólico no fisiológico.

Los agentes espesantes que pueden ser añadidos a la composición de aminoácidos descrita en la presente memoria, pueden ser seleccionados del grupo que consiste en goma xantana, metilhidroxipropilcelulosa, goma konjac, glucomanano konjak, goma arábiga (goma de acacia), almidones modificados. Preferentemente, los uno o más agentes espesantes están presentes en una cantidad entre 2% y 30% en peso, preferentemente entre 4% y 15% en peso, con respecto al peso del agente activo.

La presencia de uno o más de estos espesantes permite espesar el líquido, preferentemente agua, en el que la composición es dispersada antes de su consumo, dando lugar a una composición con una viscosidad ideal para la ingestión por parte de un paciente con disfagia.

Es sabido que las personas que padecen disfagia generalmente carecen de la coordinación y el control muscular adecuados para cerrar correctamente la tráquea o no tienen la capacidad de empujar adecuadamente todo el bolo alimenticio y/o la bebida hacia el estómago. Por lo tanto, es extremadamente importante que los alimentos que consuman los pacientes disfágicos tengan la viscosidad y consistencia adecuadas.

La cantidad de líquido a añadir a la composición descrita en la presente memoria depende, por ejemplo, de la consistencia a ser obtenida. Este parámetro es evaluado y determinado por una persona capacitada, teniendo en cuenta también el grado de disfagia del paciente.

En algunas realizaciones, la composición descrita en la presente memoria comprende además vitaminas, preferentemente seleccionadas de vitamina B1, vitamina B6 y vitamina C.

En otra realización, la composición también incluye carbohidratos, aditivos y/o sustancias aromatizantes.

Los carbohidratos preferentes pueden ser seleccionados de diversos tipos de maltodextrinas. El aditivo puede ser seleccionado d citrato de sodio tribásico deshidratado, aspartamo en polvo, acesulfamo de potasio, sucralosa. Una sustancia aromatizante preferente es una con aroma a plátano.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación, la relación en peso de isoleucina:leucina preferente oscila entre 0,20 y 0,70, preferentemente entre 0,40 y 0,60 y/o la relación en peso de valina:leucina oscila entre 0,20 y 0,80, preferentemente entre 0,40 y 0,70.

En otra realización, la relación en peso entre treonina:leucina oscila entre 0,15 y 0,50, preferentemente entre 0,20 y 0,45 y/o la relación en peso entre lisina:leucina oscila entre 0,15 y 0,60, preferentemente entre 0,30 y 0,55.

En otra realización, la relación en peso de leucina:isoleucina:valina es equivalente a 2:1:1.

En otra realización, suponiendo que la suma de leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina es 1, la cantidad total de los aminoácidos esenciales adicionales puede oscilar entre 0,02 y 0,25 (es decir, 1:0,02-0,25), preferentemente entre 0,05 y 0,15 (es decir, 1:0,05-0,15), aún pretendida como la relación en peso.

En otra realización, la cistina está presente en una cantidad en peso comprendida entre 150% y 350% de metionina.

En algunas realizaciones, la tirosina está presente en la composición en una cantidad comprendida entre 15 y 50%, preferentemente entre 20 y 35%, de la cantidad en peso de fenilalanina.

En otra realización, el agente activo consiste en los aminoácidos: glutamina, leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, histidina, fenilalanina, metionina, triptófano, tirosina y cistina, en los que la relación de glutamina:leucina está entre 4,3 y 5,3, preferentemente entre 4,5 y 5,0, más preferentemente es de 4,5.

En una o más realizaciones, como se muestra en la Tabla 1 y en la siguiente Tabla 2, los aminoácidos incluidos en la composición consisten exclusivamente en los aminoácidos del agente activo, es decir, glutamina, leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, histidina, fenilalanina, metionina, triptófano, tirosina y cistina; la composición está libre de cualquier otro aminoácido diferente.

En una o más realizaciones, la glutamina está presente en una cantidad entre 50 y 65%, preferentemente entre 55 y 60% en peso con respecto al peso total del agente activo.

Además, en particular, cuando las composiciones son preparadas de acuerdo con la presente divulgación, y específicamente el agente activo, preferentemente son evitados los aminoácidos serina, prolina, glicina, alanina, ácido glutámico y, sobre todo, arginina, dado que pueden ser contraproducentes o incluso perjudiciales en algunas concentraciones o relaciones estequiométricas con dicha formulación.

Los aminoácidos mencionados pueden ser reemplazados por sus derivados aceptables para uso farmacéutico respectivos, es decir, sales.

Preferentemente, la composición está en forma de polvo seco y, para ser administrada al paciente, es dispersada en un líquido, preferentemente agua.

Las reivindicaciones adjuntas, que forman una parte fundamental de la enseñanza técnica proporcionada en la presente memoria en relación con la invención, contienen otras especificaciones en términos de cantidad y relaciones entre los diversos aminoácidos proporcionados por las composiciones para uso en el tratamiento desvelado en la presente memoria.

Los resultados proporcionados en la presente memoria muestran que gracias a la composición desvelada en la presente memoria es posible obtener:

- una reducción significativa de la mucositis de grado 3 (25% *vs.* 55%) ($p < 0,05$);
- un inicio tardío de la mucositis de grado 3 (23,3 ± 3,6 días *vs.* 38,5 ± 4,9 días) ($p < 0,001$);
- una mejor estructura sanguínea, en la que los niveles de albúmina, el recuento total de neutrófilos, el recuento total de leucocitos y la hemoglobina son mantenidos sin alteraciones;
- un mantenimiento de la fuerza muscular (medida por el agarre de mano) al final del tratamiento (+ 0,4 kg vs - 7 kg) ($p < 0,05$). Este hallazgo es significativo con respecto a la prevención de la sarcopenia generalizada y sugiere, por la correlación entre la fuerza muscular y la deglución, una disfagia posiblemente menor;
- una tendencia (p 0,056) hacia una menor fatiga percibida, evaluada por la escala FACT-HNSI.

Materiales y procedimientos

Pacientes

Pacientes con neoplasia de la orofaringe, candidatos para radioterapia (RT) o radioquimioterapia (RCT). Criterios de exclusión: pérdida de peso severa (> 5% en 1 mes o > 10% en 6 meses), ingesta inadecuada (<60% de lo requerido), disfagia severa, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, radioterapia paliativa.

Diseño del estudio

Estudio piloto ciego, con aleatorización en 2 grupos, usando una secuencia numérica generada automáticamente: grupo de estudio (G, 20 pacientes) y grupo de control (C, 20 pacientes). En el grupo de estudio la composición desvelada en la presente memoria es administrada por vía oral en forma de gel, en la cantidad de 3 sobres/día, separada de las comidas, desde 7 días antes del inicio del tratamiento (T -1) y hasta su finalización (6 semanas).

Los pacientes fueron sometidos al siguiente régimen de radioterapia con haces de intensidad modulada (IMRT): dosis total de radiación 66-70 Gy (1 sesión/día durante 5 días/semana). La quimioterapia asociada (15 pacientes en el grupo de estudio y 15 pacientes en el grupo de control) incluyó: cisplatino i.v. 40 mg/m2 (semanalmente) o 100 mg/m^2 (cada tres semanas).

Son evaluados los siguientes criterios de valoración primarios: incidencia, gravedad y momento de aparición de la mucositis. Como criterios de valoración secundarios son considerados: los síntomas relacionados con la mucositis, la calidad de vida, el estado nutricional, la fuerza muscular, la necesidad de integración oral/nutrición artificial, la interrupción del tratamiento.

En ambos grupos es usado, en combinación con RT o RCT, el mismo protocolo de prevención/tratamiento de la mucositis (según lo requerido).

Todos los pacientes fueron sometidos en T-1 y después, semanalmente, (T0 -T6) a un examen médico y asesoramiento dietético. En cada encuentro fueron realizadas las siguientes evaluaciones: presencia de síntomas relacionados con la mucositis (escala PROMS), calidad de vida (escala FACT/HNSI NCCN), estado nutricional (peso, muestras de sangre para pruebas, ingesta oral a través de los alimentos lácteos de los últimos 3 días), fuerza muscular mediante el agarre de la mano (promediada en tres determinaciones con el dinamómetro Jamar).

El requisito de energía ha sido fijado en 30 kcal/kg/día, el requisito de proteína ha sido fijado en 1,5 g/kg/día.

En pacientes con ingestas inadecuadas han sido usados suplementos orales (ingesta ≥60% de los requisitos) o NA (ingesta <60% de los requisitos).

La evaluación de la gravedad y el momento de aparición de la mucositis era llevada a cabo semanalmente, por un radioterapeuta, usando la escala de la OMS.

Análisis estadístico

Prueba t de Student, Cuadrado de Chi, prueba de Fischer, curva de Kaplan-Meier.

La composición

El grupo de estudio (grupo G) recibió la composición desvelada en la presente memoria que proporcionaba 36 g de aminoácidos/día (12 g tres veces al día diluidos en medio vaso de agua hasta el alta del paciente).

La cantidad de cada aminoácido contenido en la dosis única de la composición administrada a los pacientes es indicada en la Tabla 2.

Tabla 2

Ingrediente	**mg/sobre**
L-Glutamina (146)*	7000,00
L- Leucina (131,17)*	1562,50
L-Isoleucina (131,17)*	781,25
L-Valina (117,15)*	781,25
L-Lisina (146,19)*	812,50
L-Treonina (119,12)*	437,50
L-Histidina (155,16)*	187,50
L-Fenilalanina (165,19)*	125,00
L-Metionina (149,21)*	62,50
L-Triptófano (204,23)*	25,00
L-Tirosina (181,19)*	37,50
L-Cistina (240,30)*	187,50
Peso total	**12000,00**
* Peso molecular según "Amino Acid, Nucleic Acids & Related Compounds-Specification/General Tests", 8th Edition, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.	

Como puede ser observado en la Tabla 2, la relación en peso de glutamina:leucina es preferentemente 4,5:1; la relación en peso entre leucina, isoleucina y valina es preferentemente equivalente a 2:1:1. La Tabla 1 también muestra que las cantidades individuales de histidina, fenilalanina, metionina y triptófano son preferentemente decrecientes (es decir, la cantidad de histidina es mayor que la de fenilalanina, que es mayor que la de metionina, que es mayor que la de triptófano) y la cantidad (peso en gramos o moles) de cistina es preferentemente mayor que la de tirosina. La composición no contiene ningún otro aminoácido además de glutamina, leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, histidina, feninina, metionina, triptófano, tirosina y cistina.

La composición de aminoácidos también incluye preferentemente hidratos de carbono, vitaminas, sustancias aromatizantes y otros excipientes farmacéuticos aceptables, así como, en algunos casos, agentes espesantes para permitir la administración de la composición a pacientes disfágicos.

En la Tabla 3 son proporcionados ejemplos adicionales de diferentes variantes (A, B y C) de la composición objeto de la presente divulgación. Las composiciones designadas A, B y C de hecho contienen - además de los aminoácidos indicados en la Tabla 1 - otros aditivos en diversas combinaciones cualitativas y cuantitativas, tal como hidratos de carbono, vitaminas, sustancias aromatizantes y espesantes.

Tabla 3

Ingredientes	A	B	C
	mg/sobre		
Maltodextrinas	11480,07	12514,80	10294,77
L-Glutamina	7000,00	7000,00	7000,00
L-Leucina	1562,50	1562,50	1562,50
Goma de Xantano	-	-	1100,00
L-Lisina	812,50	812,50	812,50
Ácido cítrico	800,00	-	600,00
L-Isoleucina	781,25	781,25	781,25
L-Valina	781,25	781,25	781,25
L-Treonina	437,50	437,50	437,50
Sucrester	200,00	200,00	-
Sustancia saborizante de limón	200,00	-	200,00
L-Cistina	187,50	187,50	187,50
L-Histidina	187,50	187,50	187,50
L-Fenilalanina	125,00	125,00	125,00
L-Metionina	62,50	62,50	62,50
Hidroxipropilcelulosa		60,00	500,00
Aspartamo	40,00	-	48,00
L-Tirosina	37,50	37,50	37,50
Polivinilpirrolidona	34,70	-	-
L-Triptófano	25,00	25,00	25,00
Acesulfamo k	20,00	-	28,00
Ac. L-ascórbico-vit. C	15,385	15,385	15,38
Beta caroteno 1%			4,00
Clorhidrato de tiamina-vit. B 1	0,194	0,194	0,194
Clorhidrato de piridoxina-vit. B6	0,182	0,182	0,182

Ingredientes	A	B	C
	mg/sobre		
Peso total mg	**25000**	**25000**	**25000**

En primer lugar, las composiciones mostradas en la Tabla 3 son preparadas cargando, en un mezclador de cuatro vías, L-fenilalanina, L-tirosina, L-triptófano, vitamina B1 y vitamina B6 con L-lisina, para obtener una premezcla. La composición en % de la premezcla es mostrada en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Ingredientes	%
Maltodextrinas	83,296
L-Fenilalanina	8,333
L-Metionina	4,167
L-Tirosina	2,500
L-Triptófano	1,667
Vitamina B1	0,019
Vitamina B6	0,018

Los ingredientes son mezclados durante 10 minutos para obtener una premezcla homogénea.

El resto de los ingredientes enumerados en la Tabla 3 son cargados en el mezclador de cuatro vías y son mezclados durante un período de 20 minutos para obtener una composición final homogénea.

La composición objeto de la presente divulgación es añadida y dispersada en un líquido, preferentemente agua. La cantidad de líquido a ser añadida a la composición descrita en la presente memoria depende, por ejemplo, de la consistencia a ser obtenida. Este parámetro es evaluado y determinado por una persona con experiencia en la técnica asimismo teniendo en cuenta el grado de disfagia del paciente.

Resultados

La administración de la composición descrita en la presente memoria al grupo de pacientes del estudio permite obtener una reducción significativa de la mucositis de grado 3 (25% *vs.* 55% de los controles) y un inicio tardío de la mucositis de grado 3 (23,3 ± 3,6 días *vs.* 38,5 ± 4,9 días del grupo de control), como es mostrado por los datos informados en la Tabla 5.

Tabla 5

Nivel de mucositis	**Núm. pacientes del grupo de estudio**		**Núm. pacientes del grupo de control**	
	Inicio del tratamiento	**Fin del tratamiento**	**Inicio del tratamiento**	**Fin del tratamiento**
0	20	2	20	0
1	0	9	0	4
2	0	4	0	5
3	0	5	0	11

Además, es observada una conservación de la fuerza muscular (medida por el agarre de la mano) al final del tratamiento (+0,4 kg *vs*. -7,0 kg en el grupo de control). Este hallazgo es significativo con respecto a la prevención de la sarcopenia generalizada y a la correlación entre la fuerza muscular y la capacidad de deglución, con la consiguiente reducción de la disfagia de los pacientes del grupo de estudio.

También la tendencia a la astenia (evaluada por la escala FACT-HNSI - p = 0,056) es reducida significativamente en los pacientes del grupo de estudio en comparación con los pacientes del grupo de control.

La composición objeto de la presente divulgación de hecho permite potenciar la síntesis de proteínas de múltiples sitios en presencia de un estado inflamatorio sistémico y regional en un caso de hipercatabolismo, que después es contrarrestado y devuelto a un estado metabólico fisiológico celular, considerando la severa intervención radioquímica a la que son sometidos los pacientes del grupo de estudio. La composición es capaz de contrarrestar el hipercatabolismo y después de mantener la integridad de los tejidos, estimular los procesos de reparación y conservar el buen funcionamiento del sistema inmunológico, principalmente a nivel de la mucosa oral.

Los datos clínicos a continuación muestran un mantenimiento general de los parámetros sanguíneos más importantes relacionados con el catabolismo, como es evidente a partir de los datos mostrados en la Tabla 6.

Tabla 6

	Pacientes del grupo de estudio		**Pacientes del grupo de control**	
	Inicio del tratamiento	**Fin del tratamiento**	**Inicio del tratamiento**	**Fin del tratamiento**
Recuento de neutrófilos (x1000/mmc)	4,237 ± 0,98	4,034 ± 0,872	4,339 ± 1,028	3,736 ± 1,236
Recuento de leucocitos (x1000/mmc)	1,520 ± 0,623	1,147 ± 0,732	1,481 ± 0,754	0,902 ± 0,812
Hemoglobina (g/dl)	12,67 ± 1,34	11,93 ± 1,76	12,51 ± 1,73	10,47 ± 1,98
PCR (mg/dl)	0,34 ± 0,6	0,32 ± 0,57	0,40 ± 0,65	0,43 ± 0,69
Albúmina (g/dl)	4,49 ± 0,3	4,27 ± 0,45	4,38 ± 0,39	3,87 ± 0,49
Agarre de la mano (kg)*	35,05 ± 16,96	35,47 ± 14,12	37,12 ± 14,0	30,18 ± 13,76
Peso (kg)	69,9 ± 20,9	66,3 ± 19,8	71,5 ± 18,9	66,4 ± 17,0
* p<0,05				

En particular, los neutrófilos totales, los leucocitos totales, la hemoglobina y la albúmina, contrariamente a lo informado en Tsujimoto *et al*. (8) con una dosis de 30 gramos de glutamina sola, son mantenidos en un nivel casi fisiológico y no disminuyen con el tiempo como es observado en los pacientes del grupo de control.

En particular, es evidente que la presente composición permite obtener resultados inesperados en comparación con los datos proporcionados en la referencia (8), en la que durante el período de estudio el grupo tratado mostró peores datos analíticos inmunohematológicos en comparación con el placebo. En la referencia (8), en los pacientes tratados es observada una reducción de los niveles de recuento total de neutrófilos, recuento total de leucocitos, hemoglobina, mientras que es observado un aumento de los niveles de creatina fosfocinasa (CPK), en el que un nivel de CPK aumentado con el tiempo está relacionado con el daño de la síntesis celular y la reducción del uso de energía-ATP.

Los datos experimentales proporcionados en la presente memoria demuestran que los pacientes que reciben la composición de la presente divulgación no están sujetos a infecciones bacterianas locales y sistémicas frecuentes, y que presentan astenia y fatiga en reposo menos frecuentes durante la actividad motora. Los pacientes del grupo de estudio de hecho mantienen la capacidad de producir energía muscular.

En síntesis, el mantenimiento de los niveles fisiológicos de los parámetros anteriores permite a los pacientes estar más tonificados y menos sujetos a la fatiga durante la actividad motora, con un buen manejo del trabajo cardiorrespiratorio, manteniendo la capacidad de producir energía muscular, y la capacidad antioxidante de múltiples sitios. Por último, sobre todo en los ancianos, no ha sido observado ningún deterioro de las funciones cognitivas.

Referencias

1. Savarese *et al*.: Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. Cancer Treat Rev 29: 501-513, 2003.

2. Huang *et al*.: Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 535-539, 2000.

3. Skubitz KM and Anderson PM: Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. J Lab Clin Med 127: 223-228, 1996.

4. Jebb *et al*.: A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. Clin Nutr 14: 162-165, 1995.

5. van Zaanen *et al*.: Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. Cancer 74: 2879-2884, 1994.

6. Jebb *et al*: 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. Br J Cancer 70: 732-735, 1994.

7. Anderson *et al*.: Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. Cancer 83: 1433-1439, 1998.

8. Tsujimoto *et al*.: L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiation therapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Oncology Reports 33:33-39, 2015.

9. Kuhn KS *et al*.: Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. Eur. J. Nutr.; 49 (4):197-210, 2009.

10. Samocha-Bonet *et al*.: Glycemic effects and safety of L-Glutamine supplementation with or without sitagliptin in type 2 diabetes patients-a randomized study. PLoS One 9 (11):1-7, 2014.

REIVINDICACIONES

1. Composición de aminoácidos para uso en el tratamiento de mucositis en pacientes que padecen neoplasia de la región cérvico-cefálica y que están sometidos a radioterapia o radioquimioterapia, la composición comprende un agente activo, dicho agente activo comprende los aminoácidos glutamina, leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, histidina, fenilalanina, metionina, triptófano, tirosina y cistina, en la que la relación en peso de glutamina:leucina está comprendida en el intervalo de 4,3 a 5,3.

2. La composición para el uso según la reivindicación 1, donde la relación en peso de leucina:isoleucina:valina es equivalente a 2:1:1.

3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que

- la relación en peso de isoleucina:leucina está comprendida en el intervalo de 0,2-0,7, preferentemente entre 0,4-0,6, y/o

- el intervalo de la relación en peso de valina:leucina está comprendido en el intervalo de 0,2-0,8, preferentemente entre 0,4-0,7.

4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que

- la relación en peso de treonina:leucina está comprendida en el intervalo de 0,15-0,50, preferentemente entre 0,20-0,45, y/o

- la relación en peso de lisina:leucina está comprendida en el intervalo de 0,15-0,60, preferentemente entre 0,30-0,55.

5. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la glutamina está presente en una cantidad entre 50 y 65%, preferentemente entre 55 y 60% en peso con respecto al peso total del agente activo.

6. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición comprende además al menos uno de los siguientes elementos: carbohidratos, al menos un agente espesante, al menos una vitamina, excipientes y sustancias aromatizantes farmacéuticamente aceptables.

7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que es seleccionado al menos un agente espesante del grupo que consiste en goma xantana, celulosa y sus derivados, goma konjak, glucomanano konjak, goma arábiga, almidones modificados.

8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que es seleccionada al menos una vitamina de vitamina B1, vitamina B6, vitamina C.

9. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho agente activo está libre de arginina.

10. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho agente activo está libre de serina, prolina, glicina, alanina, ácido glutámico.