

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 258**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 36/63 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2018 PCT/EP2018/070594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019 WO19025366**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2018 E 18748898 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021 EP 3661490**

54 Título: **Composición para su uso en la prevención y/o tratamiento de la mucositis orogastrointestinal inducida por tratamiento oncológico**

30 Prioridad:

31.07.2017 EP 17382520

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2022

73 Titular/es:

**MUCOSA INNOVATIONS, S.L. (100.0%)
C/ Araquil 11
28023 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

RODRIGUEZ VILABOA, DEBORAH

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 898 258 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

Composición para su uso en la prevención y/o tratamiento de la mucositis orogastrointestinal inducida por tratamiento oncológico

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo de la terapia contra el cáncer y sus efectos secundarios, en particular se refiere a una composición para su uso en la prevención y/o tratamiento de la mucositis orogastrointestinal inducida por tratamiento oncológico.

Antecedentes de la invención

- 10 La mucositis orogastrointestinal inducida por un tratamiento oncológico es una lesión de la mucosa del tubo digestivo relacionada con la toxicidad de la terapia contra el cáncer que se reconoce como un efecto secundario grave y debilitante de la terapia contra el cáncer. La mucosa del tracto respiratorio también es una diana de esta toxicidad. De este modo, en la presente invención, la mucositis orogastrointestinal inducida por un tratamiento oncológico (abreviada y denominada MOITO) es una lesión de la mucosa del tracto aerodigestivo, que comprende el tubo digestivo y el tracto respiratorio, inducida por la terapia contra el cáncer.

- 15 Sinónimos de MOITO son "mucositis oncológica orogastrointestinal", "mucositis oncológica", "mucositis gastrointestinal", también llamada históricamente "mucositis oral", abreviada por algunos autores a "mucositis", lo que conduce a la confusión con la estomatitis o mucositis relacionada con la deficiencia de saliva local no maligna y que no pone en riesgo la vida (véase a continuación). La MOITO es actualmente la complicación más grave y más temida de la terapia contra el cáncer. A menudo conduce a interrupciones del tratamiento no planificadas y a reducciones de la dosis en quimioterapia que reducen el control del tumor loco-regional al tiempo que permite la repoblación del tumor, lo que puede conducir a un nuevo crecimiento de la población de células resistentes a la quimioterapia. Su morbilidad ya no se subestima, lo que puede suponer una disminución potencial de la tasa de supervivencia del cáncer, sepsis e incluso el desenlace fatal durante el tratamiento contra el cáncer.

- 20 Todos los conductos, cavidades y órganos que forman el tracto aerodigestivo comparten una característica común, la barrera de la mucosa. La MOITO se caracteriza principalmente por el daño a no solo el epitelio, como se pensaba históricamente, sino a la totalidad de la mucosa y el tejido conjuntivo subyacente.

- 25 La MOITO cursa normalmente con úlceras en la boca, dolor que puede hacer intolerable la alimentación, vómitos, diarrea, sangrado rectal y cólicos intestinales, por nombrar algunos. Es autolimitante, pero al aparecer deja al paciente propenso a más episodios. Aunque preferentemente aparece en el tubo digestivo, la proctitis posterior a la radiación también se considera una manifestación de MOITO. La lesión de la mucosa relacionada con la terapia contra el cáncer puede estar presente en otras barreras de la mucosa en todo el cuerpo, como la vagina e incluso en los bronquios y los pulmones, entre otros.

- 30 La incidencia de la MOITO alcanza el 51 % de toda la quimioterapia para tumores sólidos o linfoma. En pacientes con una dosificación elevada en quimioterapia antes del trasplante de células madre o células hematopoyéticas, este porcentaje aumenta al 75-80 %. Los pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello desarrollan MOITO casi en el 100 % de los casos, el 29-66 % de ellos en la forma grave. En pacientes con radioterapia para el cáncer oral, la MOITO aparecerá en el 90-100 % de los casos.

- 35 Por lo tanto, la MOITO es una complicación grave caracterizada por la aparición de una alteración o rotura de la mucosa aerodigestiva. En la etapa inicial puede ocurrir como eritema o enrojecimiento de la mucosa, con lesiones pseudomembranosas más o menos extendidas que se fusionan gradualmente hasta que la mucosa se ulcera en toda su profundidad. En esta etapa, la hemorragia profusa con dolor significativo afecta la función normal del tracto digestivo.

- 40 En las etapas iniciales, la MOITO se manifiesta habitualmente como lesiones en la mucosa de la cavidad oral, originando clásicamente el diagnóstico de mucositis oral. El mismo tipo de lesiones puede estar presente simultáneamente a lo largo de todo el tracto digestivo. Sin embargo, la dificultad en el diagnóstico de las lesiones iniciales de la mucosa en los órganos internos del tracto digestivo se retrasa hasta que la rotura más grave de la barrera de la mucosa progresa a una diarrea intolerable, incluso con sangrado visible a través del ano.

- 45 En 1969, se describió la implicación oral de una de las enfermedades más comunes del intestino, es decir, la enfermedad de Crohn. Más recientemente, Dupuy y col. (Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. Arch Dermatol 1999; 135:439-442.) explicaron que muchas enfermedades del tracto digestivo eran más fáciles de diagnosticar en la cavidad oral que en el intestino debido a que se examina directamente con facilidad. De la misma manera, la mucositis oral es la expresión en la cavidad oral de la MOITO mientras que mucositis gastrointestinal es en el tracto digestivo, pero ambas son las mismas afecciones clínicas.

- 50 Una de las mayores dificultades con respecto a la MOITO reside en poder describir con precisión, objetividad y de forma reproducible la gravedad del daño de la mucosa. Por desgracia, independientemente de una serie de escalas

de evaluación disponibles en la actualidad, sigue siendo necesaria la escala definitiva aceptada universalmente para producir datos sistemáticos validados.

- 5 En la publicación original de la Organización Mundial de la Salud (OMS, Manual para la notificación de los resultados del tratamiento contra el cáncer. Ginebra: Publicación de la OMS, 1979) se encuentra una recomendación para clasificar los efectos tóxicos de la terapia contra el cáncer. La OMS reúne una amplia variedad de signos y síntomas y los clasifica de 0 a 4 (véase la Tabla 1 de la Publicación de la OMS, 1979, cuya parte gastrointestinal se extrae a continuación en la Tabla 1).

Tabla 1: Recomendaciones para la clasificación de efectos tóxicos agudos y subagudos – Gastrointestinal					
	0	1	2	3	4
Bilirrubina	$\leq 1,25 \times N^a$	$1,26-2,5 \times N^a$	$2,6-5 \times N^a$	$5,1-10 \times N^a$	$>10 \times N^a$
Transaminasas (SGOT/SGPT)	$\leq 1,25 \times N^a$	$1,26-2,5 \times N^a$	$2,6-5 \times N^a$	$5,1-10 \times N^a$	$>10 \times N^a$
Fosfatasa alcalina	$\leq 1,25 \times N^a$	$1,26-2,5 \times N^a$	$2,6-5 \times N^a$	$5,1-10 \times N^a$	$>10 \times N^a$
Oral	Sin cambio	Inflamación/eritema	Eritema, úlceras; se puede comer sólidos	Úlceras; precisa una dieta de solo líquidos	Alimentación no posible
Náuseas/Vómitos	Ninguno	Náuseas	Vómitos transitorios	Vómitos que precisan terapia	Vómitos resistentes al tratamiento
Diarrea	Ninguno	Transitoria, <2 d	Tolerable, pero >2 d	Intolerable, precisa terapia	Deshidratación hemorrágica
N ^a = límite superior del valor normal de la población en estudio.					

- 10 Esta publicación ha inspirado a muchas otras y se ve un ejemplo en la Tabla 2, que expone los dos sucesos orogastrointestinales múltiples principales que desafortunadamente pueden ocurrir en un sujeto afectado por MOITO: mucositis oral y diarrea.

Tabla 2: Escala de clasificación de la OMS de mucositis oral y diarrea (Koning y col, 2007, Chemotherapy Does Not Influence Intestinal Amino Acid Uptake in Children. Pediatric Research 62; 1995-199).

Grado	Mucositis oral	Diarrea
0	Ninguno	Ninguno
1	Inflamación oral, eritema y dolor	Transitorio, <2 d
2	Eritema oral, úlceras, se puede comer sólidos	Tolerable, pero >2 d
3	Úlceras orales, precisa dieta con solo líquidos	Intolerable, precisa terapia
4	Alimentación oral no posible, nutrición por sonda o forzosa parenteral total	Deshidratación hemorrágica

Los grados 3 y 4 se consideran mucositis oral grave, y en el contexto de la presente invención, también se consideran como MOITO grave.

- 15 Más recientemente, con respecto a la relación del origen de la toxicidad en la gravedad de la presentación de la MOITO, habitualmente se acepta que la radioterapia con la quimioterapia simultánea aumenta la gravedad de las lesiones. La nueva radioterapia fraccionada puede tener un mejor control local, pero con una mucositis oral más aguda y grave (aparición rápida de las lesiones). Más recientemente, la radioterapia conformacional con RIM parece reducir el riesgo de mucositis oral aguda de grado 3. No obstante, todos los intentos para evitar la presentación de la MOITO
20 parecen no tener éxito hasta la fecha.

Las formas graves de MOITO pueden requerir hospitalización, necesidad de analgésicos narcóticos, pueden conducir a una administración subóptima de tratamientos antineoplásicos, nutrición parenteral y están relacionadas con la morbilidad y mortalidad por sepsis, deshidratación u otras complicaciones.

El abordaje actual de la MOITO todavía se aborda solo de forma sintomática, principalmente por oncólogos y enfermeros especializadas en oncología. La mayoría de los casos se observan en hospitales y precisan muchas hospitalizaciones. Estos pacientes no son vistos ni seguidos por el odontólogo, que en cambio sí ve estomatitis o mucositis con carencia de humedad en casos de hiposalivación. El abordaje de la MOITO consiste principalmente en la eliminación o reducción del dolor. Proporcionar apoyo nutricional a través de la prevención de la deshidratación o proporcionar rehidratación y prevención de la desnutrición junto con medidas de higiene oral siempre que sea posible y la prevención de infecciones y/o sepsis, y el tratamiento del sangrado del tracto digestivo son los enfoques más importantes durante el episodio agudo. Lalla y col. (2014, MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer, 120 (10), 1453-1461) describen las directrices de la práctica clínica para el abordaje de la MOITO (a la que se hace referencia en la presente memoria como mucositis secundaria a la terapia contra el cáncer). Dichas directrices describen fármacos tales como lidocaína, fentanilo, opioides y morfina que se usan para controlar el dolor; no se recomienda el uso de enjuagues bucales con clorhexidina para el tratamiento de la MOITO, especialmente en presencia de úlcera; y no se recomienda el uso de antibióticos o aciclovir para prevenir al MOITO de manera rutinaria.

Además del control sintomático descrito anteriormente, no existe un acuerdo terapéutico claro, dada la falta de evidencia clínica en la bibliografía, que respalde cualquier enfoque satisfactorio para prevenir o tratar la MOITO.

Por lo tanto, todavía existe una necesidad en el estado de la técnica de proporcionar composiciones para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la MOITO. Sorprendentemente, los autores de la presente invención han desarrollado una composición para tal uso.

Objeto de la invención

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la MOITO.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la MOITO.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso en un procedimiento de tratamiento de la MOITO en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere al uso en un procedimiento de prevención de la MOITO en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente eficaz de una composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende:

- aceite de oliva,
- trimetilglicina,
- xilitol, e
- hidroxitirosol y/o tirosol y/u oleuropeína.

Otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente solicitud resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen sus correspondientes formas en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Para facilitar la comprensión y aclarar el significado de términos específicos en el contexto de la presente invención, se proporcionan las siguientes definiciones y realizaciones particulares y preferentes de la misma, aplicables a todas las realizaciones de los diferentes aspectos de la presente invención:

MOITO se refiere a la mucositis orogastrointestinal inducida por una terapia contra el cáncer. Como se ha explicado anteriormente, la MOITO es una lesión de la mucosa del tracto aerodigestivo, que comprende el tubo digestivo y el tracto respiratorio, inducida por una terapia contra el cáncer. Por tanto, en una realización particular, la MOITO afecta al tubo digestivo y/o al tracto respiratorio. En otra realización particular, la MOITO afecta a una o más partes seleccionadas del grupo que consiste en cavidad oral, lengua, labios, faringe, esófago, estómago, intestino, recto, ano, nariz, tracto nasal, senos paranasales, garganta, cuerdas vocales y laringe. Más particularmente, la MOITO afecta a la cavidad oral, labios, lengua, esófago, estómago, intestino, recto, ano y combinaciones de los mismos, más preferentemente, la cavidad oral. En otra realización particular, el tratamiento oncológico que induce la mucositis orogastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal, trasplante de células madre y combinaciones de los mismos. Estos términos son bien conocidos por los expertos en la materia. Preferentemente, el tratamiento oncológico es quimioterapia y/o radioterapia.

Como se ha mencionado en la sección de antecedentes, algunos autores clasificaron los grados de MOITO según las recomendaciones de la OMS para clasificar los efectos tóxicos agudos y subagudos de la terapia contra el cáncer. Konrad clasificó los grados de las principales afecciones de la MOITO: mucositis oral y diarrea (véase la Tabla 2 anterior). Por tanto, en la presente invención, la clasificación mostrada en la Tabla 2 se considera que es la clasificación de MOITO, y los grados 3 y 4 se consideran como MOITO grave.

La MOITO no debe confundirse con la llamada periimplantitis o mucositis periimplante analizada comúnmente en el campo de la implantología, una afección crónica del hueso de soporte que rodea a los implantes dentales que tiene como consecuencia más notoria la pérdida del implante y que a menudo es asintomática.

Asimismo, la MOITO no debe confundirse con disfagia y xerostomía, que ocurren en el entorno oral. Varias afecciones podrían ser el origen de la disfagia y la xerostomía en pacientes con cáncer. La cirugía y la radiación de la cabeza y el cuello son una causa clara de estas dos complicaciones orales crónicas, pero los trastornos neurológicos, la edad, las afecciones degenerativas, el síndrome de Sjögren, la diabetes y la polimedicación, entre otros, son también diagnósticos comunes que explican estos dos síntomas y no necesariamente implican que el paciente tenga cáncer.

La disfagia es una complicación debilitante, deprimente y potencialmente mortal en pacientes con cáncer que probablemente no se notifica y que se describe como una alteración de la deglución debida básicamente a afecciones musculares. La disfagia está relacionada con varios factores, tales como el impacto directo del tumor, la resección del cáncer, la quimioterapia y la radioterapia, y con terapias más nuevas, tales como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

La xerostomía, también llamada síndrome de boca seca y boca ardiente, se diagnostica cuando la cantidad o la calidad de la saliva disminuye (hiposalivación). La prevalencia de la xerostomía es del 22-26 % en la población general y del 50-55 % en las poblaciones de oncología mixtas. Tiene un origen en una alteración de la función normal de la glándula salival con un cambio en la histología del parénquima y ácinos de la glándula. La etiología suele ser la politerapia o la ingesta de fármacos que secan la boca. Además, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la xerostomía es una complicación muy común de la radioterapia debido al daño irreversible en las glándulas salivales, permaneciendo como un efecto colateral crónico en un 93 % de este grupo de pacientes. La cirugía también puede originar el síndrome de boca seca. Por tanto, la xerostomía es una de las complicaciones más comunes experimentadas por todos los grupos de pacientes oncológicos. Sin embargo, la percepción de este síndrome en cierto modo crónico de perfil bajo no es importante para muchos oncoterapeutas y pacientes, ya que consideran que otros síntomas son más importantes. La xerostomía afecta significativamente a la calidad de vida, pero nunca supone una amenaza para la supervivencia del paciente. Muchos pacientes toleran una función salival disminuida o deficiente y aprenden a vivir con ello. De hecho, el 50 % de los pacientes con xerostomía no muestran ningún síntoma, y lo que es científicamente más importante, hasta el 50 % del flujo salival se puede perder antes de que la xerostomía se manifieste con signos o síntomas sin percibir sequedad en la boca.

La xerostomía puede provocar muchas faringitis crónicas y una cohorte de signos y síntomas etiquetados como estomatitis o mucositis (estomatitis-mucositis inespecífica); esta última es una manifestación de falta de humedad por la alteración de la saliva local, no maligna y que no pone en peligro la vida, con una cohorte de signos y síntomas como fisuras en la lengua, disgeusia (falta o alteración del gusto), inflamación oral, incapacidad para usar dentaduras postizas, que afecta estrictamente a la boca, en general con un curso crónico. La mucosa oral aparece inalterada con un enrojecimiento mate o indoloro, planitud o suavidad de la mucosa oral y la lengua o, por el contrario, con aumento de rugosidades y vellosidades de la lengua también denominada "glositis", con o sin lengua saburral blanca.

Debido a la falta constante de lubricante, la aspereza provoca irritación oral, especialmente en lugares en contacto con prótesis mal ajustadas, inadecuadas o viejas. En esta situación, puede superponerse una candidiasis o infección por *Candida*. Esta denominada mucositis por *Candida* o estomatitis por *Candida* se trata satisfactoriamente con fármacos antifúngicos y en la mayoría de los casos es asintomática.

Todos estos escenarios clínicos de estomatitis-mucositis inespecífica son locales, no malignos y nunca representan una amenaza para la vida del paciente. El odontólogo los diagnostica y trata en la clínica dental estimulando el flujo salival y/o puliendo reconstituciones rugosas desgastadas existentes o mediante el suministro de nuevas prótesis o reconstituciones con materiales altamente pulidos y diseños adecuados.

La xerostomía y esta estomatitis-mucositis relacionada con xerostomía, tienen generalmente un curso crónico, y no importa cuán persistentes sean, no conducirán a la aparición de MOITO, ni a la diarrea, ni a los vómitos, ni al sangrado anal ni a la ulceración del tubo digestivo ni a las vías respiratorias. No precisan hospitalización, ni nutrición parenteral, ni opiáceos intravenosos, ni asistencia médica avanzada, ni en ningún caso se relacionan con la mortalidad.

"Prevención" se refiere a la ausencia de MOITO grave, es decir, ausencia de MOITO en los grados 3 y 4. Por tanto, con la prevención de la presente invención, el sujeto no tendrá úlceras orales que le hagan precisar sólo dieta líquida o que obstaculicen completamente la alimentación oral (es decir, que le obliguen a alimentarse sólo por sonda o por nutrición parenteral). Además, el sujeto no tendrá diarrea intolerable que precise terapia o rehidratación. Además, la prevención se refiere a una reducción de la aparición de MOITO leve y moderada (grados 1 y 2, o grado 2), en comparación con sujetos que no usan la composición de la invención (véase el Ejemplo 1).

"Cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para eliminar los síntomas de MOITO grave.

"Tratamiento" se refiere a la reducción de los síntomas y/o a la reducción de la duración de los síntomas de todos los grados de MOITO. Preferentemente, se refiere a la reducción de los síntomas y del tiempo de duración de la MOITO.

5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para reducir los síntomas y/o la duración de los síntomas de todos los grados de MOITO.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina (TMG) y xilitol (en lo sucesivo denominado composición de la invención) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la MOITO.

10 Las composiciones que comprenden aceite de oliva, TMG y xilitol ya son conocidas en el estado de la técnica, véase, por ejemplo, el documento US 8.540.970 B2. En particular, la composición del documento US 8.540.970 puede usarse para el tratamiento de la xerostomía. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la xerostomía y la estomatitis-mucositis inducida por xerostomía son afecciones completamente diferentes a la MOITO, y la xerostomía no conduce a la aparición de MOITO. Además, los factores de riesgo para el desarrollo de MOITO pueden clasificarse como relacionados con el tumor, relacionados con el tratamiento y relacionados con el paciente, entre ellos una posible predisposición genética. La xerostomía no aparece en ninguna de estas categorías (Epstein y col., 2012, Cancer, "Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy").

Además, nada en el estado de la técnica sugiere que una función salival adecuada evitaría la presencia de MOITO, ni que los pacientes con un flujo salival mantenido estén exentos de MOITO. De hecho, los pacientes con MOITO no toleran ningún estímulo en la boca y el uso de estimulantes de saliva con su mejor representante, pilocarpina, no ha mostrado ningún efecto beneficioso en la prevención o tratamiento de la MOITO (Lalla, y col., 2014).

Por tanto, un experto en el campo, en vista del malestar general de estos pacientes, especialmente con MOITO de grado 3 o 4, y la intolerancia global no solo a los sólidos sino también a los líquidos (hasta el punto de que tienen que eliminar la saliva de sus bocas con una gasa a fin de no tragar), se habría visto motivado a no recomendar la estimulación salival para este tipo de pacientes.

25 Por tanto, incluso cuando ya se han descrito composiciones que comprenden aceite de oliva, TMG y xilitol, en particular para su uso en el tratamiento de la xerostomía, los expertos en la materia no se habrían visto motivados a usar tal composición para la prevención y/o el tratamiento de la MOITO.

30 En relación con los diferentes componentes de la composición de la invención, ninguno de ellos se ha relacionado individualmente con la prevención y/o el tratamiento de la MOITO como se define en la presente invención. El aceite de oliva es el ingrediente principal de la dieta mediterránea bien documentada y respetada internacionalmente. Si el aceite de oliva "per se" fuera eficaz para prevenir la MOITO, dada la ingesta generalizada y significativa de aceite de oliva en los países mediterráneos, la prevalencia de la MOITO sería menos común o inexistente en esta área geográfica. Sin embargo, este no es el caso, incluso cuando datos bastante concluyentes han demostrado que las personas que viven en los países mediterráneos y siguen la dieta mediterránea disfrutan de beneficios para la salud, es decir, beneficios cardiovasculares, degenerativos, pero también beneficios para el cáncer, especialmente cifras inferiores de cáncer de mama y colon.

40 Además, se ha mostrado que en la mucositis oral de grado 3 no había diferencias significativas entre el uso de miel sola o el uso de miel mezclada con extracto de aceite de oliva-propóleos y cera de abejas, mientras que en la mucositis de grado 2 la eficacia para reducir el tiempo de recuperación probado para la miel sola, se redujo cuando la miel se mezcló con el extracto de aceite de oliva-propóleos y cera de abejas (Abdulrhman y col., Pediatric Hematology and Oncology (2012) 29, 285-292., "Honey and a Mixture of Honey, Beeswax, and Olive Oil-Propolis Extract in Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Pilot Study"). Por tanto, el aceite de oliva no parece ser beneficioso en el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia.

45 El xilitol, ha probado ser eficaz en la lucha contra la caries, ya que no es fermentable para la mayoría de las bacterias orales. También se ha demostrado que no cambia la microflora digestiva. Ninguna prueba apoya la relación del xilitol con el bienestar inmediato y el alivio que los pacientes con MOITO obtienen con la administración de la composición de la presente invención. En la patente US 6.156.293 se ha relacionado a la TMG con la mejora de la sequedad de piel y la cabeza, pero no con la mejora de la lesión de la mucosa relacionada con la terapia contra el cáncer o la ulceración de la mucosa orogastrointestinal.

50 Sorprendentemente, la composición de la presente invención, que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol, es útil para la prevención y/o el tratamiento de la MOITO.

La TMG tiene acción osmoprotectora y no tiene acción tensioactiva. No debe confundirse con la cocamidopropil betaína (CAPB), siendo ésta un detergente con acción tensioactiva comúnmente usado en productos de higiene bucal. En la composición de la presente invención, se excluyen todos los detergentes, especialmente teniendo en cuenta que el grupo de pacientes presenta un problema en la integridad de la mucosa y los detergentes son totalmente nocivos en tal caso. Por tanto, en una realización particular, la composición de la presente invención, según una

- cualquiera de las realizaciones de la presente invención, no comprende ningún detergente. Por tanto, la composición de la invención no comprende laurilsulfato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, CAPB o detergentes comúnmente usados en productos de higiene bucal, preferentemente no comprende laurilsulfato de sodio, lauril sarcosinato de sodio o CAPB. Asimismo, en una realización preferida según una cualquiera de las realizaciones anteriores, la
- 5 composición de la invención no comprende alcohol, ya que el alcohol puede secar la boca y aumentar el dolor.
- En una realización particular según una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención comprende el 0,1 %-5 % en peso de aceite de oliva, preferentemente el 0,2 %-4 % en peso de aceite de oliva, y más preferentemente el 0,2 %-2,5 % en peso de aceite de oliva. Como se muestra en los Ejemplos, las composiciones que comprenden una cantidad de aceite de oliva dentro de estos intervalos son muy eficaces en la prevención y el
- 10 tratamiento de la MOITO.
- Todos los porcentajes proporcionados en la presente invención se proporcionan en peso por peso de la composición total (p/p), a menos que se indique lo contrario.
- En una realización particular según una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención comprende el 0,1 %-10 % en peso de TMG, preferentemente el 1,5 %-6 % y más preferentemente el 2 %-4 % en peso.
- 15 En una realización particular según una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención comprende el 1 %-50 % en peso de xilitol, preferentemente el 1 %-30 % y más preferentemente el 1-15 %, e incluso más preferentemente el 10 %.
- En una realización preferente, la composición de la invención comprende el 0,2 %-4 % en peso de aceite de oliva, el 1,5 %-6 % en peso de TMG y el 1 %-30 % en peso de xilitol.
- 20 En otra realización preferente, la composición de la invención comprende el 0,2 %-2,5 % en peso de aceite de oliva, el 2 %-4 % en peso de TMG y el 1 %-15 % en peso de xilitol.
- Como se muestra en los Ejemplos, las composiciones que comprenden una cantidad de aceite de oliva, TMG y xilitol dentro de los intervalos definidos anteriormente son muy eficaces en la prevención y el tratamiento de la MOITO.
- 25 En otra realización preferente, la composición de la invención comprende aceite de oliva, TMG y xilitol en las cantidades definidas en una cualquiera de las formulaciones descritas en los Ejemplos (formulaciones 1-6).
- En una realización particular según una cualquiera de las realizaciones anteriores, el aceite de oliva es aceite de oliva virgen extra. En otra realización particular, la composición no comprende ningún otro aceite vegetal, excepto aceites esenciales. Así, el uso de aceites de menor calidad, por ejemplo, aceite de palma, se evita, ya que el uso de estos aceites se ha relacionado recientemente con un aumento muy significativo y el tamaño de la metástasis del carcinoma oral humano.
- 30 En una realización particular según una cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición comprende un antioxidante, preferentemente un antioxidante natural. Particularmente, el antioxidante se selecciona del grupo de acetato de tocoferol, vitamina C, hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína y mezclas de los mismos.
- Sorprendentemente, el hidroxitirosol, el tirosol y la oleuropeína potencian las actividades antiinflamatorias, antibacterianas y antioxidantes del aceite de oliva, y parecen ser capaces de estabilizar la composición (es decir, reducir, o incluso eliminar, la necesidad de otros conservantes, lo que hará que la formulación sea más tolerable por los sujetos, particularmente si padecen MOITO grave). Por tanto, en una realización preferente la composición comprende hidroxitirosol y/o tirosol y/u oleuropeína, preferentemente comprende hidroxitirosol, tirosol y oleuropeína. Estos tres antioxidantes pueden proporcionarse usando extracto de fruto de olivo.
- 35 Los ejemplos de composición que comprende estos antioxidantes son las formulaciones 5 y 6 de la presente invención, que por lo tanto son preferentes.
- En otra realización particular según cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, la composición no comprende una fuente de flúor. Así, puede tragarse, es decir, llegar a otras partes del tracto digestivo aparte de la cavidad oral, sin ninguna contraindicación para el sujeto. Los ejemplos de formulación que no comprende fuentes de flúor son las formulaciones 5 y 6 de la presente invención, que por lo tanto son preferentes, especialmente para el tratamiento de la MOITO, en particular la MOITO de grado 3 y 4.
- 40 En otra realización particular según una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en agentes remineralizantes, agentes de control de la viscosidad, agentes hidratantes, conservantes, colorantes, agentes reguladores del pH, edulcorantes, enzimas proteolíticas, emulsionantes, abrasivos, aceites esenciales, agentes cicatrizantes, aromas, antioxidantes, gelatinas de origen animal o vegetal, excipientes y una mezcla de los mismos.
- 50 Preferentemente, la composición de la invención según una cualquiera de las realizaciones anteriores, comprende un cicatrizante, un antioxidante, un tampón, un conservante, un hidratante y un disolvente (preferentemente agua); y opcionalmente un agente reológico y/o un emulsionante. En una realización particular según una cualquiera de las

realizaciones desveladas en el presente párrafo, la composición comprende un edulcorante, un colorante, un aroma, un aceite esencial, un abrasivo, una enzima proteolítica, un remineralizante o combinaciones de los mismos. En otra realización preferente según cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición de la invención no comprende ni aroma ni aceite esencial. La presente realización es especialmente preferida en casos de tratamiento de la MOITO, preferentemente MOITO grave, para facilitar la tolerancia por parte del paciente.

En otra realización preferente según cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición de la invención no comprende ni agente abrasivo, ni fuente de flúor ni enzima proteolítica. La presente realización es especialmente preferente en casos de tratamiento de la MOITO, preferentemente de MOITO grave, para facilitar la tolerancia por parte del paciente.

Por tanto, en una realización más preferente según cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición de la presente invención no comprende aroma, aceite esencial, agente abrasivo, fuente de flúor o enzima proteolítica. Esta composición se usa preferentemente para el tratamiento de la MOITO, preferentemente de MOITO grave.

Estos componentes adicionales de la composición de la invención son comúnmente conocidos por el experto en la materia, y a continuación se proporcionan ejemplos no limitantes de dichos compuestos. En una realización particular según una cualquiera de las realizaciones precedentes, estos compuestos se seleccionan entre los ejemplos proporcionados a continuación.

Los agentes remineralizantes proporcionan iones que permiten la remineralización, específicamente flúor de cualquier fuente apropiada (fuente de flúor), calcio de cualquier fuente apropiada, así como fosfatos u otros iones con capacidad remineralizante y capaces de endurecer los dientes. El agente de remineralización puede seleccionarse del grupo que consiste en aniones de fluoruro, aniones de fosfato, cationes de calcio, cationes de sodio, cationes de potasio y mezclas de los mismos. Entre los mencionados anteriormente, se citan los siguientes como ejemplos: fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de estaño, fluoruros de amina (hidrofluoruro de hexadecilamina, dihidrofluoruro de bis-(hidroxietil)aminopropil-Nhidroxietil-octadecilamina, dihidrofluoruro de N-N',N'-tri(polioxietileno)-N-hexadecil-propilendiamina o hidrofluoruro de octadecenilamina), fosfato de potasio, pirofosfato de potasio, citrato de tripotasio, lactato de calcio, pantotenato de calcio y carbonato de calcio. Fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de estaño y fluoruros de amina son fuentes de flúor. Por tanto, en las realizaciones en que la composición no comprende fuente de flúor pero comprende un agente de remineralización, el agente de remineralización no será una fuente de flúor.

Como agente de control de la viscosidad se puede usar cualquier agente reológico conocido en el estado de la técnica. En particular, el agente reológico puede seleccionarse del grupo que consiste en goma arábiga, goma tragacanto, goma xantana, carboximetilcelulosa (CMC), polímeros de tipo carbopol, pectinas, mucinas y mezclas de los mismos.

En la composición de la invención puede usarse cualquier agente hidratante conocido en el estado de la técnica. En particular, el agente hidratante se puede seleccionar del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, sorbitol y mezclas de los mismos, preferentemente glicerina.

Entre los conservantes que pueden usarse en la composición de la invención, son preferentes el benzoato de sodio, el ácido benzoico, el sorbato potásico, la diazolidinil urea, la imidazolinil urea, el metilparabeno de sodio, el propilparabeno de sodio y mezclas de los mismos.

En la composición de la invención se puede usar cualquier colorante del estado de la técnica. En particular, el colorante se puede seleccionar del grupo que consiste en C.I. 75810, dióxido de titanio y mezclas de los mismos.

En la composición de la invención, se puede usar cualquier agente regulador del pH (también denominado tampón) conocido en el estado de la técnica. En particular, el agente regulador del pH puede seleccionarse del grupo que consiste en ácido láctico, lactatos, ácido cítrico, citratos, ácido málico y sales de los mismos, hidróxido de sodio, fosfatos de potasio, fosfatos de sodio, pirofosfato de potasio, pirofosfatos de sodio y mezclas de los mismos.

En la composición de la invención puede usarse cualquier edulcorante conocido en el estado de la técnica. En particular, el edulcorante se puede seleccionar del grupo que consiste en maltitol, isomaltitol, manitol, lactitol, sacarina de sodio, potasio de acesulfamo, aspartamo, ciclamato, taumatina, sucralosa, estevia rebaudiana, neohesperidina DC y mezclas de los mismos. Las enzimas proteolíticas tales como papaína, por ejemplo, también se pueden incorporar a la composición de la invención. Esto puede ser útil cuando estén presentes lesiones en la mucosa, ya que facilita la limpieza de los residuos y reduce las células muertas que se han considerado que estimulan la alteración de la mucosa.

En la composición de la invención se puede usar cualquier emulsionante adecuado conocido en la técnica. En particular, el emulsionante puede seleccionarse del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado con polietilenglicol (PEG) 40, lecitina y mezclas de los mismos.

Además, en la composición de la invención se puede usar un agente abrasivo suave, preferentemente sílice de baja abrasión, en particular, seleccionado del grupo que consiste en sílices hidratados (tales como Syloid 244, Zeodent 163, Zeodent 623).

Como se ha mencionado anteriormente, la composición de la invención puede incorporar aceites esenciales, tales como aceite de semillas de perejil y/o aceite de *Citrus medica*.

En la composición de la invención puede usarse cualquier agente cicatrizante conocido en el estado de la técnica, en particular, seleccionado del grupo que consiste en alantoína, D-pantenol, pantotenato de calcio y mezclas de los mismos.

La composición de la invención puede comprender gelatina animal y/o vegetal tal como gelatina bovina, gelatina de pescado, gelatina de algas y mezclas de las mismas.

La composición de la invención también puede incluir aromas tales como, por ejemplo, extractos de *Citrus medica* o de menta.

Finalmente, se añadirán excipientes adecuados a la composición de la invención según la formulación para la que están destinados. Por tanto, se puede usar cera de abejas, goma base, cera de carnauba o goma laca, etc.

En otra realización particular según cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención no comprende ningún principio activo adicional. En particular, no comprende pilocarpina, pentoxifilina, ciclosporina, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, anticuerpo anti-interleucina-6, aciclovir, agentes antimicrobianos, clorhexidina, mesalazina, olsalazina, sucralfato, ácido 5-acetilsalicílico, misoprostol, o combinaciones de los mismos. Más particularmente, no comprende miel y/o propóleos. Según la presentación/formulación deseada, la composición puede incluir todos los componentes necesarios para proporcionar la forma organoléptica y reológica deseada. Preferentemente, la composición de la invención tiene un pH neutro (entre 6 y 7,5). Además, en el caso de preparaciones líquidas y pastosas, se usa agua como disolvente. Durante el tratamiento de la MOITO, es preferente una solución acuosa y se reduce la necesidad de un emulsionante. Por tanto, en una realización preferente según una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención, la composición es una solución acuosa y no comprende un emulsionante.

En una realización particular, la composición de la invención se formula como solución (por ejemplo, un enjuague bucal), pulverización, gel, jarabe, dentífrico, chicle, cápsulas chupables, pastillas chupables, láminas de paladar, comprimidos, dulces, hisopos orales impregnados, gasas orales impregnadas, comprimidos de succión, soluciones tópicas, ungüentos tópicos con o sin aplicadores. La solución, pulverización, gel y jarabe se consideran en la presente invención como formas de dosificación líquidas. En una realización preferente según una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición de la invención se formula como una forma de dosificación líquida acuosa.

En general, además de los hisopos y gasas, cualquier soporte adecuado impregnado con una solución de la composición de la invención se puede usar para aplicación tópica en la boca, garganta, nariz o ano. Asimismo, se puede usar una presentación de dosis única (por ejemplo, una bolsita o envase tipo blíster adecuado) de la composición de la invención, que opcionalmente puede enfriarse antes de su uso para lograr un alivio más rápido y eficaz del dolor. Preferentemente, la forma de dosificación líquida de la composición se ingiere para que actúe sobre la mucosa de todo el tubo digestivo.

En cualquier caso, los expertos en la materia formularán la composición de la invención en cualquier presentación adecuada que permita un uso simple para la prevención y/o el tratamiento de la MOITO. Se ha demostrado que la composición de la invención previene la MOITO cuando se usa diariamente tan pronto como sea posible después de que se diagnostique el cáncer e idealmente al menos 24 h antes de iniciar el tratamiento oncológico (véase el Ejemplo 1). Este protocolo debe continuarse durante toda la duración del tratamiento contra el cáncer. Si el sujeto ya tiene síntomas de MOITO, para prevenir el desarrollo de los grados 3 y 4, la composición de la invención se aplica preferentemente dentro de las primeras 24 horas después de la aparición o diagnóstico de MOITO.

Se ha probado que la composición de la invención trata la MOITO. La composición de tratamiento se debe usar a diario durante la duración de los episodios de MOITO y al menos dos semanas después del cese de los signos y síntomas (véase el Ejemplo 2). Si se da radiación de recto o próstata, la composición de la invención se aplica localmente en el ano.

Un protocolo de administración preferente para el tratamiento de la MOITO es aplicar la composición de la invención, con o sin un aplicador, mientras se abre con cuidado la boca y se extiende por toda la mucosa mientras se traga el exceso, por lo que hay contacto entre la mucosa y la composición no solo en la boca sino también en todo el tubo digestivo. Preferentemente, la composición no comprende ninguna fuente de flúor, esto es especialmente preferente cuando el sujeto tiene MOITO grave.

Preferentemente, la dosificación es de 2,5 a 5 ml por aplicación, equivalente a una cucharadita. Preferentemente, esto se aplica al menos 3 veces al día, más preferentemente al menos 6 y aún más preferentemente un máximo de 10 veces al día. Por consiguiente, en una realización preferente, la composición se administra entre 3 y 10 veces por día.

En una realización preferente de la invención según una cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición es una forma de dosificación líquida, preferentemente una forma de dosificación líquida acuosa, y más preferentemente una solución acuosa o un gel acuoso. Así, se puede aplicar fácilmente en las áreas afectadas e

incluso tragarse.

En una realización particular de la invención según una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención, el protocolo de administración es el descrito en el Ejemplo 1 o en el Ejemplo 2.

5 Un **segundo aspecto** de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la MOITO. Las realizaciones particulares y preferentes de la composición de la invención descritas para el primer aspecto de la invención son aplicables al segundo aspecto de la invención.

10 Un **tercer aspecto** de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de la MOITO en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol. Las realizaciones particulares y preferentes de la composición de la invención descrita para el primer aspecto de la invención son aplicables al tercer aspecto de la invención.

15 En una realización particular del tercer aspecto de la invención, el uso en un procedimiento de tratamiento de la MOITO en un sujeto en necesidad del mismo, comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención como se define en cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención, comenzando dicha administración al sujeto tan pronto como aparezcan los primeros signos y síntomas. Se proporciona diariamente, al menos 3 veces al día, preferentemente al menos 6 veces. Preferentemente no se administra más de 10 veces por día. Así, en una realización particular, la composición se administra entre 3 y 10 veces por día, preferentemente entre 6 y 10 veces por día. En una realización preferente según una cualquiera de las realizaciones precedentes, la dosificación es de 2,5 a 5 ml por aplicación, equivalente a una cucharadita. La composición se administra con o sin un aplicador, mientras se abre con cuidado la boca y se extiende por toda la mucosa mientras se traga el exceso.

25 En una realización preferente según una cualquiera de las realizaciones precedentes del tercer aspecto de la invención, la composición se formula como una forma de dosificación líquida, más preferentemente como una forma de dosificación líquida acuosa e incluso más preferentemente como una solución acuosa. En una realización preferente según una cualquiera de las realizaciones precedentes, la composición no comprende ninguna fuente de flúor. Más preferentemente, comprende hidroxitirosol, tirosol y oleuropeína. Y aún más preferentemente, la composición es la de la formulación 5 o 6.

30 En una realización preferente, el protocolo de administración de la composición de la invención es como se describe en el Ejemplo 2.

Preferentemente, la administración de la composición de la invención se administra a lo largo de toda la duración del tratamiento contra el cáncer, y más preferentemente durante al menos dos semanas más después del final del tratamiento contra el cáncer.

35 Un **cuarto aspecto** de la presente invención se refiere a un procedimiento de prevención de la MOITO en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente eficaz de una composición que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol. Dicha administración al sujeto se inicia tan pronto como sea posible después de habersele diagnosticado un cáncer y de saber cuándo comienza la terapia contra el cáncer, y al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento oncológico. La composición debe administrarse durante todo el tratamiento contra el cáncer, preferentemente sin detenerse entre ciclos de terapia. Si el sujeto ya tiene síntomas de MOITO, para prevenir el desarrollo de los grados 3 y 4, la composición de la invención se aplica preferentemente dentro de las primeras 24 horas después de la aparición o diagnóstico de MOITO.

40 Preferentemente, se aplica por vía tópica una forma de dosificación líquida acuosa, más preferentemente una solución acuosa, a la mucosa oral con aplicación tópica de 2,5-5 ml de la composición de la invención. Se aplica diariamente, varias veces al día, comenzando al menos 24 h antes de que comience el régimen de terapia contra el cáncer. En una realización preferente, el protocolo de administración es como se describe en el Ejemplo 1, sin limitarse a la formulación allí descrita.

45 Un **quinto aspecto** de la presente invención se refiere a una composición que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol, según una cualquiera de las realizaciones de la composición de la invención descrita en el primer aspecto de la invención. Particularmente, se refiere a una composición que comprende un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína y mezclas de los mismos (es decir, hidroxitirosol y/o tirosol y/u oleuropeína). Preferentemente, comprende hidroxitirosol, tirosol y oleuropeína.

En otra realización particular, la composición no comprende una fuente de flúor. Los ejemplos de composición que comprende estos antioxidantes y sin fuentes de flúor son la formulación 5 y 6 de la presente invención, que son por lo tanto las realizaciones preferentes del quinto aspecto de la invención.

55

Ejemplos

Las realizaciones específicas de la invención que sirven para ilustrar la invención se describen en detalle a continuación.

Ejemplo 1.- Estudio de prevención de la moito

5 1.1.- Sujetos

Se incluyeron en el estudio cincuenta y cuatro pacientes (26 hombres y 28 mujeres) con edades comprendidas entre 12 y 95 años con diferentes diagnósticos de cáncer (Tabla 3) y diferentes tratamientos oncológicos (cirugía, quimio-radioterapia, radioterapia o una combinación de ellos) (Tabla 4).

Tabla 3			
Diagnóstico del cáncer	Casos totales	Grupo de ensayo	Grupo control
Cabeza y cuello	14	7	7
Colorrectal	4	1	3
Estómago	2	2	0
Carcinoide gastrointestinal	1	1	0
Leucemia	5	5	0
Linfoma	4	3	1
Mama	10	7	3
Melanoma	1	1	0
Pancreático	2	2	0
Próstata	3	2	1
Pulmón	8	7	1

Tabla 4	
Tratamiento	Número de pacientes
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	34
Cirugía + Quimioterapia	7
Quimioterapia	10
Cirugía + Radioterapia	2
Quimioterapia + Radioterapia	1

10 1.2.- Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

Pacientes con un cáncer diagnosticado, que requieren un tratamiento oncológico como quimioterapia y/o radioterapia con o sin cirugía. Pacientes con un buen hábito de higiene bucal y con la intención de usar los productos siguiendo el protocolo recibido.

15 Exclusión

Los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron excluidos del estudio.

1.3.- Diseño del estudio

- Treinta y ocho de los 54 pacientes con un cáncer diagnosticado no habían comenzado con ninguno de los

tratamientos oncológicos antes del comienzo del estudio. Se solicitó a estos pacientes que utilizaran los productos de ensayo con la composición defendida al menos 24 h antes del inicio del tratamiento oncológico. Este grupo de pacientes fue el grupo de ensayo.

- Los otros 16 pacientes no usaron los productos con la composición de la presente invención. Este grupo de pacientes fue el grupo de control.

El protocolo consistió en:

- Cepillar de dientes con la composición (formulación 1) después de las comidas principales.
- Enjuagar con la composición (formulación 2) antes o después del cepillado (elección del paciente).
- Aplicar la composición (formulación 3) o la composición (formulación 4) entre cepillados siempre que el paciente sienta dolor o malestar.
- Aplicar la composición (formulación 5) en la cavidad oral con una cuchara pequeña en una dosificación de 2,5 a 5 ml (equivalente a una cucharadita) antes y después de cada sesión de quimioterapia o radioterapia. Aplicación extendiendo la composición alrededor de la mucosa oral con la lengua, los labios o mediante movimientos leves de la boca y tragando el exceso para permitir que la composición actúe en el tubo digestivo.

Este protocolo se continuó durante toda la duración del tratamiento contra el cáncer. El grupo de ensayo y de control informaron al final del tratamiento oncológico el inicio o no de la MOITO. Cada vez que apareció MOITO, el paciente informó el grado diagnosticado por su oncólogo según la clasificación de la OMS.

1.4.- Formulaciones usadas

Formulación 1: Dentífrico

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	2,225
TMG	4,000
Xilitol	10,000
Otros: cicatrizante (0,05 %), abrasivo (18 %), antioxidante (0,05 %), enzima proteolítica (0,1 %), remineralizante (0,22 %), tampón (3,2 %), reológico (1,2 %), edulcorante, conservante (0,1 %), aroma (0,5 %), aceite esencial (0,075 %), colorante (1,0 %), hidratante (31,53 %), agua (27,75 %).	83,775

Formulación 2: Solución acuosa (como enjuague bucal)

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,200
TMG	2,000
Xilitol	1,000
Otros agentes: emulsionante (2 %), cicatrizante (0,25 %), antioxidante (0,05 %), remineralizante (0,07 %), tampón (0,2 %), conservante (0,65 %), aroma (0,405 %), aceite esencial (0,03), colorante (0,05 %), hidratante (3 %), agua (90,095 %).	96,800

Formulación 3: Gel acuoso

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	1,111
TMG	4,000
Xilitol	10,000
Otros agentes: cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,05 %), remineralizante (1,0 %), tampón (7,65 %), reológico (2,5 %), conservante (0,42 %), aceite esencial (0,037 %), aroma (0,5 %), hidratante (42,682 %), agua (30 %).	84,889

Formulación 4: Pulverización acuosa

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	1,000
TMG	2,000
Xilitol	10,000
Otros agentes: emulsionante (5,75 %), cicatrizante (0,7 %), antioxidante (0,5 %), remineralizante (0,5 %), tampón (0,2 %), conservante (0,8 %), aroma (0,405 %), aceite esencial (0,143 %), hidratante (3 %), agua (75,002 %).	87,000

Formulación 5: Gel acuoso

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,500
TMG	4,000
Xilitol	10,000
Otros agentes: reológico (1,1 %), cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,15 %), agente regulador del pH (2,5 %), conservante (0,42 %), hidratante (34,5 %), agua (46,78 %).	85,500

1.5.- Resultados

- 5 Uno de los 38 pacientes del grupo de ensayo declaró no cumplir con el protocolo debido a razones personales. Además, uno de los 16 pacientes del grupo de control declaró haber interrumpido el protocolo. Ambos pacientes se excluyeron del análisis de datos.

Los resultados para los 37 pacientes del grupo de ensayo fueron los siguientes (Tabla 5):

Tabla 5

Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
27 (72,97 %)	7 (18,92 %)	3 (8,11 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Los resultados de los 15 pacientes del grupo de control fueron los siguientes (Tabla 6):

10

Tabla 6

Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1 (6,67 %)	2 (13,33 %)	8 (53,33 %)	2 (13,33 %)	2 (13,33 %)

Las diferencias en el número y grado de MOITO informadas del grupo de control y ensayo fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

- 15 Las diferencias en el número de pacientes que informaron MOITO leve y moderada (grados 1 y 2) del grupo de ensayo frente al grupo de control fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0409$). Dicha diferencia para la MOITO de grado 2 también fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Las diferencias en el número de pacientes que informaron MOITO grave (grados 3 y 4) del grupo de ensayo frente al grupo de control fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0409$).

- 20 Ninguno de los pacientes estudiados desarrolló efectos adversos gastrointestinales como resultado de la deglución de la composición de la invención. Además, no se observó reacción de hipersensibilidad al tratamiento en ningún paciente.

1.6.- Conclusiones

El uso de las composiciones de la presente invención previene cualquier MOITO (es decir, MOITO grado 0) en el 73 % de los casos ($p < 0,0001$).

El uso de las composiciones de la presente invención previene la MOITO grave y potencialmente mortal (grados 3 y 4) en el 100 % de los casos ($p < 0,0409$).

El uso de las composiciones de la presente invención reduce la aparición de MOITO leve y moderada (grados 1 y 2) ($p < 0,0409$).

5 Ejemplo 2.- Estudio del tratamiento de la moito

2.1.- Sujetos

Se incluyeron en el estudio veinte pacientes (8 hombres y 12 mujeres) con edades comprendidas entre 45 y 88 años con diferentes cánceres diagnosticados (Tabla 7) y diferentes tratamientos oncológicos (cirugía, quimio-radioterapia, radioterapia o una combinación de ellos) (Tabla 8).

Tabla 7	
Diagnóstico de cáncer	Número de pacientes
Cabeza y cuello	9
Colorrectal	3
Linfoma	1
Mama	4
Próstata	1
Pulmón	1
Esófago	1

10

Tabla 8	
Tratamiento	Número de pacientes
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	11
Cirugía + Quimioterapia	2
Quimioterapia	5
Cirugía + Radioterapia	1
Quimioterapia + Radioterapia	1

2.2.- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes con cáncer diagnosticado, sometidos a un tratamiento oncológico como quimioterapia y/o radioterapia, con o sin cirugía, que habiendo desarrollado mucositis en un ciclo anterior de tratamiento se les informara de la aparición de mucositis en un ciclo actual.

15

Las medidas de higiene bucal fueron instruidas por el equipo oncológico, variando desde medidas de higiene bucal normales hasta la prohibición del cepillado de dientes.

Criterio de exclusión

Los pacientes que usaban los productos probados antes de comenzar el estudio no pudieron participar.

20

Los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión fueron excluidos del estudio.

2.3.- Diseño del estudio

Una vez que el equipo oncológico detectó la mucositis orogastrointestinal, se instruyó al paciente y al enfermero para usar los productos siguiendo el protocolo que consiste en:

25

1. Antes de cada sesión de quimioterapia o radioterapia, aplicar 2,5 a 5 ml (equivalente a una cucharadita) de la composición (formulación 5) en la cavidad oral con una cuchara pequeña. Extender la solución alrededor de la

mucosa oral con la lengua, labios y movimientos leves de la boca y tragar el exceso para permitir que la solución actúe en el tubo digestivo.

2. Durante los días de la sesión, aplicar la composición (formulación 5) siempre que aparezca malestar, o incluso en ausencia de malestar, aplicar el producto al menos 3 veces por día.

3. Aplicar la composición (formulación 5) al menos 3 veces al día durante los días fuera de la sesión.

4. Aplicar la composición (formulación 5) antes de acostarse. Si el paciente se despierta durante la noche, realizar otra aplicación.

5. Enjuagar con la composición (formulación 6) después de las comidas para eliminar el exceso de residuos y restos de comida y escupir.

Este protocolo debe seguirse durante todo el ciclo y mantenerse durante dos semanas más después de que el ciclo haya terminado y debe iniciarse tan pronto como aparezcan los primeros signos y síntomas. Se realizó una comparación de la duración de MOITO entre ciclos anteriores y actuales.

A todos los pacientes se les pidió que completaran un breve cuestionario con respecto a sus posibles sentimientos de temor con los que enfrentarían el siguiente tratamiento en función de lo que habían experimentado en el ciclo anterior. La respuesta se clasificó como 0 (sin temor), 1 (temor moderado) y 2 (temor alto). A los pacientes se les hizo la misma pregunta antes de comenzar el tratamiento y al final de las dos semanas posteriores al ciclo de tratamiento final. Los resultados se compararon (véase la Tabla 11 a continuación).

2.4.- Formulaciones

Formulación 5 (como anteriormente)

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,500
TMG	4,000
Xilitol	10,000
Otros agentes: reológico (1,1 %), cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,15 %), agente regulador del pH (2,5 %), conservante (0,42 %), hidratante (34,5 %), agua (46,78 %).	85,500

Formulación 6: Pulverización acuosa

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,200
TMG	2,000
Xilitol	1,000
Otros agentes: agente regulador del pH (1 %), emulsionante (2 %), antioxidante (0,05 %), conservante (0,65 %), cicatrizante (0,05 %), hidratante (2 %), agua (91,05 %).	96,800

2.5.- Resultados

Uno de los pacientes informó sobre el incumplimiento del protocolo por razones personales, por lo que fue excluido del análisis de datos.

El resto de los pacientes declaró una mejora inmediata ya que experimentaron una reducción de los síntomas y una reducción del tiempo de duración en comparación con la MOITO desarrollada durante los ciclos anteriores.

Debido al efecto tóxico acumulado descrito por muchos autores, algunos pacientes experimentaron un grado más alto de mucositis en el ciclo actual (antes de comenzar a usar la composición de la invención) que en el ciclo anterior (véase la Tabla 9).

Tabla 9	
Comparación con el grado de mucositis entre el ciclo anterior, antes de iniciar el tratamiento con la composición, y el ciclo actual	Número de pacientes
Mismo grado	13
Un grado más	5
Dos grados más	1

La comparación en el tiempo de duración con MOITO se realizó entre el ciclo anterior (sin administrar la composición de la invención) y el ciclo actual (administración de la composición de la invención) solo en los pacientes que desarrollaron el mismo grado de mucositis en ambos ciclos.

- 5 Las diferencias en el tiempo de duración por grado de MOITO desarrollado y como un todo entre el ciclo anterior y el actual se incluyen en la Tabla 10. Las diferencias de todos los grados son estadísticamente significativas ($p = 0,01$).

Tabla 10					
Tiempo promedio de duración con MOITO por grados y como un todo entre el ciclo de tratamiento anterior y el ciclo actual.					
	Grado 4	Grado 3	Grado 2	Grado 1	Todo
Ciclo previo (días)	28	21	11	5	12,46
Ciclo actual (días)	16	8,5	4,5	1,33	5,27
% de reducción	43	60	59,1	73,4	57,7

Ninguno de los pacientes estudiados desarrolló efectos adversos gastrointestinales como resultado de la deglución de la composición de la invención. Además, en ningún paciente se observó reacción de hipersensibilidad al tratamiento.

- 10 Todos los pacientes se beneficiaron de una reducción significativa en el tiempo de recuperación entre el episodio de MOITO tratado con la composición de la invención y episodios anteriores de MOITO no tratados con dicha composición.

Con respecto al temor que esperaban los pacientes para el siguiente tratamiento, los autores de la invención incluyeron una pregunta simple sobre cuánto temor sentían cuando enfrentaron el siguiente ciclo de tratamiento, como se explica en el último párrafo de la sección 2.3.

- 15 El temor es un problema importante debido a que un número considerable de pacientes abandona el tratamiento contra el cáncer por temor a sentirse incapaz de soportar los efectos tóxicos de un nuevo ciclo. Si los pacientes tuvieran menos miedo, probablemente estarían listos para el siguiente ciclo de tratamiento y, por lo tanto, se necesitarían menos retrasos y menos opciones de tratamiento de segunda línea. Los autores de la invención estaban satisfechos con los resultados. Como se muestra en la Tabla 11, los pacientes, después de usar la composición de la invención, se sintieron más a gusto con futuros tratamientos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,05$).

Tabla 11	
Temor promedio antes del ciclo actual con la composición	Temor promedio después del ciclo actual con la composición
0,75	0,5

- 20 Después de la finalización del estudio, los autores de la presente invención encontraron una mejor predisposición de la mayoría de los pacientes hacia el siguiente ciclo de tratamiento, probablemente se basa en el hecho de que incluso en los casos que habían experimentado previamente náuseas, úlceras bucales, vómitos, incapacidad para comer o beber o incluso diarrea hemorrágica, ahora sentían que la composición de la invención les ayudaría a librarse de sufrir cualquiera de estos.

25 2.6.- Conclusiones

La duración de la MOITO se redujo con el uso de la composición de la presente invención en todos los casos, es decir,

cuando se aplica a pacientes con cualquier grado de mucositis. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,01$). Todos los pacientes tenían una actitud más confiada hacia el tratamiento futuro después de usar la composición de la presente invención.

Ejemplo 3: Estudio comparativo de prevención

5 3.1.- Sujetos

Se incluyó en el estudio 60 pacientes (27 hombres y 33 mujeres) con edades comprendidas entre 25 y 78 años con diferentes diagnósticos de cáncer y diferentes tratamientos oncológicos.

3.2.- Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- 10 Pacientes con un cáncer diagnosticado, que precisan un tratamiento oncológico que aún no ha comenzado. Pacientes que tienen la intención de seguir el protocolo y tener una buena higiene bucal.

Exclusión

Los pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión. Además, los pacientes que usaban los productos probados antes de comenzar el estudio no pudieron participar.

15 3.3.- Diseño del estudio

Se crearon tres grupos aleatorizados de 20 pacientes cada uno.

Grupo 1: composición que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol.

Grupo 2: Composición que comprende aceite de oliva, pero que no incluye TMG ni xilitol.

Grupo 3: composición que comprende xilitol y TMG, pero que no incluye aceite de oliva.

- 20 El protocolo consistió en:

- Cepillar los dientes con la composición asignada después de las comidas.
- Aplicar la composición asignada entre cepillados siempre que el paciente sienta dolor o malestar.
- Aplicar la composición asignada antes y después de cada sesión de quimioterapia o radioterapia.

Este protocolo se continuó durante todo el tratamiento contra el cáncer.

- 25 Los tres grupos informaron al final del tratamiento oncológico la aparición y el grado de MOITO.

3.4.- Formulaciones

GRUPO 1	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,50
TMG	4,00
Xilitol	10,00
Otros agentes: reológico (1,1 %), cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,15 %), agente regulador del pH (2,5 %), conservante (0,42 %), hidratante (34,5 %), agua (46,78 %).	85,50

GRUPO 2	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,50
TMG	0,00
Xilitol	0,00
Otros agentes: reológico (1,1 %), cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,15 %), agente regulador del pH (2,5 %), conservante (0,42 %), hidratante (34,5 %), agua (60,78 %).	99,50

GRUPO 3	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,00
TMG	4,00
Xilitol	10,00
Otros agentes: reológico (1,1 %), cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,15 %), agente regulador del pH (2,5 %), conservante (0,42 %), hidratante (34,5 %), agua (47,28 %).	86,00

3.5.- Resultados y conclusiones

Los resultados de los Grupos 1, 2 y 3 se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12					
Tratamiento	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
GRUPO 1	15 (75 %)	5 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
GRUPO 2	3 (15 %)	5 (25 %)	7 (35 %)	4 (20 %)	1 (5 %)
GRUPO 3	4 (20 %)	7 (35 %)	2 (10 %)	5 (25 %)	2 (10 %)

5

El Grupo 1, usando la composición de la invención (que comprende aceite de oliva, xilitol y TMG), no desarrolló MOITO, medida como grado 0, en el 75 % de los casos. Por el contrario, el Grupo 2, que usa la composición con solo aceite de oliva, tiene el 15 % de pacientes con grado 0, y el Grupo 3, que usa la composición con xilitol y TMG, muestra un 20 % de pacientes con grado 0. Es decir, solo el 15 % y el 20 % de los pacientes de los Grupos 2 y 3, respectivamente, no desarrollaron MOITO. Además, el uso de la composición de la invención (Grupo 1) previene la MOITO grave y potencialmente mortal (grados 3 y 4) en el 100 % de los casos, mostrando una diferencia estadísticamente significativa con los otros dos grupos ($p = 0,01$ con el Grupo 2, y $p = 0,03$ con el Grupo 3). Por el contrario, en los Grupos 2 y 3, el 25 % y el 35 % de los casos, respectivamente, presentan MOITO grave y potencialmente mortal (grados 3 y 4).

10

Ejemplo 4: Estudio comparativo del tratamiento

4.1.- Sujetos

15

Se incluyeron en el estudio sesenta pacientes (37 mujeres y 23 hombres) con edades comprendidas entre 28 y 89 años con diferentes cánceres diagnosticados y diferentes tratamientos oncológicos.

4.2.- Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

20

Pacientes con cáncer diagnosticado, sometidos a un tratamiento oncológico como quimioterapia y/o radioterapia, que desarrollaron mucositis en un ciclo anterior de tratamiento y que se les informó de la aparición de mucositis en un ciclo actual.

Exclusión

Los pacientes que usaban los productos probados antes de comenzar el estudio no podían participar.

25

Los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron excluidos del estudio.

4.3.- Diseño del estudio

Se crearon tres grupos aleatorizados de 20 pacientes cada uno.

Grupo 1: composición que comprende aceite de oliva, TMG y xilitol.

Grupo 2: Composición que comprende aceite de oliva, pero que no incluye TMG ni xilitol.

30

Grupo 3: Composición que comprende xilitol y TMG, pero no aceite de oliva.

El protocolo consistió en:

- Cepillar los dientes con la composición asignada después de las comidas.
- Aplicar la composición asignada entre cepillados siempre que el paciente sienta dolor o malestar.
- Aplicar la composición asignada antes y después de cada sesión de quimioterapia o radioterapia.

5 Este protocolo se inició tan pronto como aparecieron los primeros signos y síntomas, y se siguió durante todo el ciclo y se mantuvo durante dos semanas más después de que el ciclo terminara. Se realizó una comparación de la duración de la MOITO entre ciclos anteriores y actuales.

4.4.- Formulaciones

GRUPO 1	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,50
TMG	4,00
Xilitol	10,00
Otros agentes: reológico (1,1 %), cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,15 %), agente regulador del pH (2,5 %), conservante (0,42 %), hidratante (34,5 %), agua (46,78 %).	85,50

GRUPO 2	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,50
TMG	0,00
Xilitol	0,00
Otros agentes: reológico (1,1 %), cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,15 %), agente regulador del pH (2,5 %), conservante (0,42 %), hidratante (34,5 %), agua (60,78 %).	99,50

GRUPO 3	
Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	0,00
TMG	4,00
Xilitol	10,00
Otros agentes: reológico (1,1 %), cicatrizante (0,05 %), antioxidante (0,15 %), agente regulador del pH (2,5 %), conservante (0,42 %), hidratante (34,5 %), agua (47,28 %).	86,00

4.5.- Resultados

La eficacia del tratamiento puede medirse comparando el grado de mucositis del ciclo actual con el grado del ciclo anterior.

Debido al efecto tóxico acumulado, descrito por muchos autores, los pacientes experimentan un grado más alto de mucositis en los ciclos posteriores que en los ciclos anteriores. Por lo tanto, un tratamiento satisfactorio es cuando los

Tabla 13			
Comparación en el grado de mucositis entre el ciclo anterior, antes de iniciar el tratamiento con la composición, y el ciclo actual	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Mismo grado	15	4	7
Más de un grado	5	13	10
Más de dos grados	0	3	3

Como se muestra en la Tabla 13, el 75 % de los pacientes del Grupo 1 experimentó el mismo grado de mucositis que en el ciclo anterior (es decir, tratamiento satisfactorio), mientras que solo el 20 % del Grupo 2 y el 35 % del Grupo 3 tuvieron el mismo grado que en el ciclo anterior.

- 5 Las diferencias entre el Grupo 1 y el Grupo 2 fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$), así como las diferencias entre el Grupo 1 y el Grupo 3 ($p < 0,01$). No se observaron diferencias entre los Grupos 2 y 3.

Ejemplo 5.- Estudio del tratamiento de la proctitis

5.1.- Objetivo, sujetos y formulaciones

- 10 La proctitis, la MOITO que afecta al recto, es un efecto secundario tardío de la toxicidad en el tratamiento contra el cáncer de la mucosa, no solo en pacientes con cáncer de recto, sino más comúnmente en el cáncer de próstata, siendo la complicación más frecuente cuando se aplica radioterapia en dosis altas en el área pélvica abdominal. La proctitis por radiación aparece en cualquier momento después de la radiación del área pélvica como un efecto tóxico dependiente de la dosis de radioterapia del cáncer en el aparato urinario y ginecológico o digestivo, y puede afectar al 5-20 % de este grupo de pacientes. La toxicidad de la mucosa rectal como un efecto secundario tardío de la quimioterapia también se ha informado en forma de tenesmo y diarrea seguido de episodios de estreñimiento.

El sangrado, en la forma más grave de proctitis, puede necesitar la ingesta de hierro y recurrir a un diagnóstico diferencial con una recaída del cáncer o una nueva enfermedad cancerosa.

Si bien en la presentación más agresiva el sangrado puede conducir a anemia y, por lo tanto, a transfusiones, en general retrocede tras un tiempo de síntomas clínicos.

- 20 La diarrea se acompaña de secreción mucosa y/o malestar abdominal.

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia clínica de una composición que comprende xilitol, aceite de oliva y TMG (es decir, la composición según la invención) con una composición de placebo sin ninguno de los principios activos mencionados en pacientes con proctitis después del tratamiento del cáncer de próstata.

- 25 Para llevar a cabo el estudio, se incluyeron 20 pacientes en el estudio y se dividieron aleatoriamente en 2 grupos. Se analizaron dos composiciones diferentes:

La composición A (invención), que comprende aceite de oliva al 0,5 %, TMG al 4,0 % y xilitol al 10 %.

La composición B (placebo), que comprende los mismos excipientes que la composición A, pero sin ninguno de los principios activos.

5.2.- Criterios de inclusión y exclusión

- 30 **Inclusión**

Se incluyeron en el estudio pacientes a los que se le había diagnosticado proctitis debido al tratamiento oncológico, y que refirieron malestar/dolor rectal y tenesmo rectal.

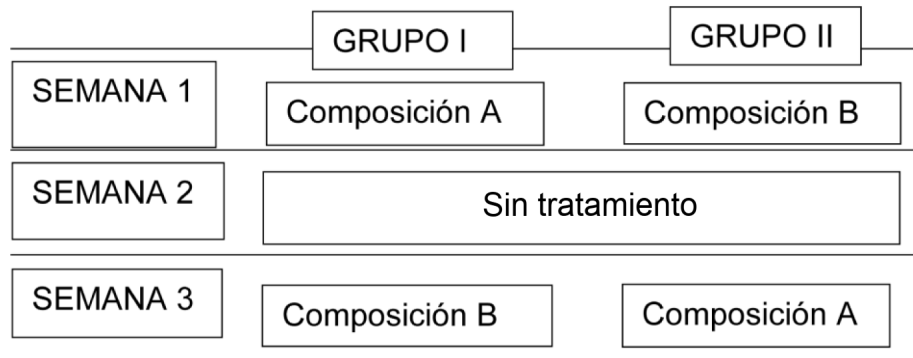
Exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión.

- 35 5.3.- Diseño del estudio

El estudio fue cruzado por lo que todos usaron ambas composiciones asignadas aleatoriamente. Entre la administración de una composición y la siguiente, hubo una semana sin tratamiento.

Los productos se envasaron en tubos blancos identificados con el número del paciente. El contenido se mantuvo en un sobre cerrado y solo se abrió para el tratamiento de datos.



Cada síntoma fue evaluado mediante una EAV (escala análoga visual) de 100 mm de largo.

Se obtuvieron valores de EAV que informaban malestar/dolor rectal y tenesmo rectal para cada paciente en cuatro días diferentes:

- Día 0: al comienzo del estudio.
- Día 8: después del primer periodo de tratamiento.
- Día 15: después del periodo sin tratamiento.
- Día 22: después del segundo periodo de tratamiento.

En todos los casos, los productos se aplicaron por vía rectal como un gel fluido con un aplicador que dosificaba 5 ml. Los pacientes aplicaron 5 ml antes de acostarse todas las noches durante toda la semana.

5.4.- Resultados y conclusiones

En el estudio hubo dos grupos, pero a la hora de expresar los resultados, los grupos no se tuvieron en cuenta. Los resultados de los 20 pacientes se muestran en la Tabla 14 y 15.

Malestar/dolor rectal

Los resultados promedio obtenidos después de usar la invención o las composiciones de placebo se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14	COMPOSICIÓN	
	INVENCION	PLACEBO
Promedio $\pm$ d.t.	29,7	53,55
p	<0,000	

Tenesmo rectal

Los resultados promedio obtenidos después de usar las composiciones de la invención o de placebo se muestran en la Tabla 15:

Tabla 15	COMPOSICIÓN	
	INVENCION	PLACEBO
Promedio	43,44	55,77
p	0,003	

Como se muestra en las Tablas 14 y 15, la composición según la invención reduce significativamente el malestar/dolor rectal ($p < 0,000$) y el tenesmo rectal ($p = 0,003$) en comparación con la composición de placebo, en un grupo de 20 hombres cuando se aplica por vía rectal una vez al día durante una semana.

Ejemplo 6.- Estudio comparativo del tratamiento de la proctitis**6.1.- Objetivo, sujetos y formulaciones**

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia clínica de una composición que comprende incluir xilitol, aceite de oliva y TMG como principios activos, con una composición que comprende solo aceite de oliva como principio activo, en

Para el fin del estudio, se aceptaron 9 pacientes en el estudio. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en 2 grupos (un grupo con 4 pacientes y otro con 5 pacientes). Se analizaron dos composiciones diferentes.

La composición A (invención), que comprende aceite de oliva al 0,5 %, TMG al 4,0 % y xilitol al 10 %.

La composición B (aceite de oliva), que comprende aceite de oliva al 0,5 %, sin TMG y xilitol.

6.2.- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio pacientes a los que se les había diagnosticado proctitis debido a un tratamiento oncológico que padecían malestar/dolor rectal y tenesmo rectal.

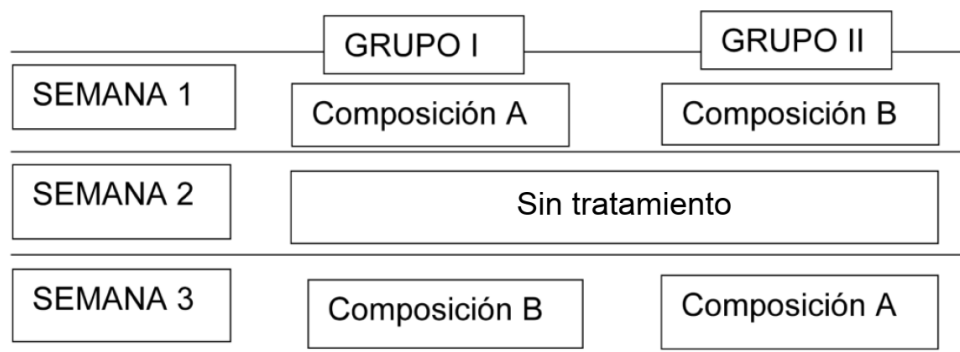
Criterio de exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión.

6.3.- Diseño del estudio

El diseño del estudio fue tal que todos usaron ambas composiciones asignadas aleatoriamente y usaron ambas composiciones posteriormente en un diseño cruzado con un periodo sin tratamiento de 7 días entre uno y otro.

Los productos se envasaron en tubos blancos identificados con el número del paciente. El contenido se mantuvo en un sobre cerrado y solo se abrió para el tratamiento de datos.



Cada síntoma se evaluó mediante una EAV (escala análoga visual) de 100 mm de largo.

Los valores de VAS resultantes se obtuvieron a partir del malestar/dolor rectal y tenesmo rectal para cada paciente en cuatro días diferentes:

- Día 0: al comienzo del estudio.
- Día 8: después del primer periodo de tratamiento.
- Día 15: después del periodo sin tratamiento.
- Día 22: después del segundo periodo de tratamiento.

En todos los casos, el producto se aplicó por vía rectal como un gel fluido con un aplicador de 5 ml. Los pacientes aplicaron 5 ml antes de acostarse todas las noches durante toda la semana.

6.4.- Resultados y conclusiones

En el estudio hubo dos grupos, pero a la hora de expresar los resultados, los grupos no se tuvieron en cuenta.

Malestar/dolor rectal

Los resultados promedio después de usar las composiciones de la invención o de aceite de oliva se muestran en la Tabla 16:

Tabla 16		
	INVENCION	ACEITE DE OLIVA
Promedio	32,44	65,55
p	<0,000	

Tenesmo rectal

- 5 Los resultados promedio obtenidos después de usar las composiciones de la invención o de aceite de oliva se muestran en la Tabla 17:

Tabla 17		
	INVENCION	ACEITE DE OLIVA
Media	37,44	62,11
p	<0,000	

- 10 Como se muestra en las Tablas 16 y 17, la composición de la invención reduce significativamente el malestar/dolor rectal ($p < 0,000$) y el tenesmo rectal ($p < 0,000$) en comparación con la composición que comprende solo aceite de oliva al 0,5 % como principio activo, en un grupo de 9 hombres cuando se aplica por vía rectal una vez al día durante una semana.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la mucositis orogastrointestinal inducida por un tratamiento oncológico.
- 5 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende el 0,1 %-5 % en peso de aceite de oliva, preferentemente el 0,2 %-4 %, y más preferentemente el 0,2 %-2,5 %.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la composición comprende el 0,1 %-10 % en peso de trimetilglicina, preferentemente el 1,5 %-6 %, y más preferentemente el 2 %-4 %.
- 10 4. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende el 1 %-50 % en peso de xilitol, preferentemente el 1 %-30 %, y más preferentemente el 1 %-15 %.
- 15 5. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición comprende un antioxidante, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína y mezclas de los mismos, preferentemente, hidroxitirosol, tirosol y oleuropeína.
6. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición no comprende ninguna fuente de flúor.
- 20 7. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición está en una forma de dosificación líquida, preferentemente una forma de dosificación líquida acuosa.
8. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición comprende además un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en: agentes remineralizantes, agentes de control de la viscosidad, agentes hidratantes, conservantes, colorantes, agentes reguladores del pH, edulcorantes, enzimas proteolíticas, emulsionantes, abrasivos, aceites esenciales, agentes cicatrizantes, aromas, antioxidantes, gelatinas de origen animal o vegetal, excipientes y mezclas de los mismos.
- 25 9. Composición para su uso según la reivindicación 8, en la que la composición comprende un agente cicatrizante, un agente antioxidante, un tampón, un conservante, un agente hidratante y un disolvente; y opcionalmente un agente reológico y/o un emulsionante.
- 30 10. Composición para su uso según la reivindicación 8 o 9, que comprende un edulcorante, un colorante, un aroma, un aceite esencial, un agente abrasivo, una enzima proteolítica, un remineralizante o combinaciones de los mismos.
- 35 11. Composición para su uso según la reivindicación 8 o 9, en la que la composición no comprende ningún aroma, aceite esencial, agente abrasivo, enzima proteolítica y fuente de flúor.
12. Composición para su uso según la reivindicación 11, en la que la composición es para su uso en el tratamiento de la mucositis orogastrointestinal inducida por un tratamiento oncológico, preferentemente de grado grave.
- 40 13. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la composición es para su uso en la prevención de la mucositis orogastrointestinal inducida por un tratamiento oncológico, y se administra antes y después de cada tratamiento oncológico.
- 45 14. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la composición no comprende ningún principio activo adicional.
15. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que la MOITO afecta a la cavidad oral, lengua, labios, faringe, esófago, estómago, intestino, recto, ano, nariz, tracto nasal, senos paranasales, garganta, cuerdas vocales, laringe y combinaciones de los mismos.
- 50 16. Composición que comprende:
 - aceite de oliva,
 - trimetilglicina,
 - 55 - xilitol, e
 - hidroxitirosol y/o tirosol y/u oleuropeína, preferentemente hidroxitirosol, tirosol y oleuropeína.
17. Composición según la reivindicación 16, en la que la composición no comprende ninguna fuente de flúor.