

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102009901787315A1

Publication Date

20110526

Applicant

SOLARTIUM ENTERPRISES LIMITED

Title

USO DI UNA COMBINAZIONE PER IL TRATTAMENTO DELLE MUCOSITI
INDOTTE DA RADIAZIONI O DA CHEMIOTERAPICI

8982 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

MAB/mc **“USO DI UNA COMBINAZIONE PER IL TRATTAMENTO DELLE MUCOSITI INDOTTE DA RADIAZIONI O DA CHEMIOTERAPICI”**

a nome : **SOLARTIUM ENTERPRISES LIMITED**

con sede in: Dublino (Irlanda)

* * *

La presente invenzione ha per oggetto l'uso di una combinazione di glicina, prolina, ed eventualmente un polimero filmogeno naturale o sintetico, e/o lisina e/o leucina, per la preparazione di una composizione per il trattamento delle mucositi indotte da radiazioni o da chemioterapici.

Background tecnico

La mucosite orale (MO) è uno degli effetti collaterali più frequenti e potenzialmente gravi della terapia antitumorale non chirurgica (1,2). Clinicamente è caratterizzata da eritema, formazione di ulcere con o senza pseudo-membrane, sanguinamenti, formazione di essudati e/o infezioni localizzate a livello superiore (3); può evolvere in una forma debilitante che compromette la qualità di vita del paziente. Il danno alle mucose può estendersi dal cavo orale fino alla faringe, pertanto, nella presente invenzione, con “mucosite orale” si intende anche la mucosite a livello faringeo.

La percezione da parte del paziente dei disturbi legati alla MO va dalla sensazione di dolore in bocca sino all'alterazione di diverse funzioni orali (4). Infatti MO può essere associata a sintomi dolorosi quali disgeusia, disfagia, difficoltà nel parlare, masticare e deglutire, con conseguente compromissione della capacità di alimentarsi, perdita di peso e necessità di alimentazione mediante sondini naso-gastrici.

Tutto ciò non solo ha un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, ma può anche portare alla sospensione della terapia o alla riduzione delle relative dosi di farmaco antitumorale, con conseguente diminuzione dell'aspettativa di vita del paziente (5). Anche dal punto di vista economico, i frequenti ricoveri ospedalieri dei pazienti affetti da MO e la loro assistenza a domicilio da parte di personale specializzato per la somministrazione di farmaci o per l'alimentazione parenterale comportano un notevole aggravio per la sanità pubblica (6,7).

Nonostante la gravità e la frequenza di casi di MO ed i molti studi condotti al riguardo, ad oggi non esiste una strategia standard ed universalmente accettata per la prevenzione ed il trattamento di questa complicanza potenzialmente molto grave. Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato che sia possibile evitare o ridurre l'insorgenza della MO, essi sono stati condotti su un numero insufficiente di partecipanti e non soddisfano standard adeguati che consentano la redazione di linee guida per la pratica clinica (8-11).

Ad oggi, il trattamento della MO e del dolore da essa indotto comprende: anestetici topici di base, analgesici sistemici, antiinfiammatori, agenti di rivestimento delle mucose, risciacqui orali, igiene orale in generale, antimicrobici (5,12-15). Sono stati inoltre testati vari altri agenti, quali ad esempio fattori di crescita e citochine, composti biologici che proteggono le mucose, crioterapia e terapia con laser a bassi livelli (13,16). L'acido ialuronico (HA) gioca un ruolo importante nella cicatrizzazione dei tessuti attraverso diversi meccanismi (17-19); studi clinici hanno inoltre confermato che esso migliora il processo di guarigione di ulcere degli arti inferiori (20) e

delle mucose nasali dopo intervento chirurgico (21) e riduce l'epitelite acuta nei pazienti sottoposti a radioterapia per il trattamento di carcinomi della testa e del collo, della mammella o pelvici (22).

Di conseguenza, la ricerca è focalizzata su nuove strategie di trattamento della mucosite orale e relative formulazioni.

Recentemente è stato dimostrato che un gel a base di HA allo 0,2% per uso topico non solo dà sollievo in caso di dolore/bruciore associato a stomatiti aftose ricorrenti e lichen planus orale atrofico/erosivo, ma concorre anche alla risoluzione clinica di aree che presentano ulcere, erosioni o atrofia (23,24).

La domanda di brevetto internazionale PCT/EP2006/009966 descrive composizioni farmaceutiche cicatrizzanti comprendenti un'associazione di glicina, lisina, leucina e prolina e sodio ialuronato, che è particolarmente efficace nell'agevolazione del processo di reintegrazione cellulare alla base di una veloce cicatrizzazione delle ferite, favorendo la ricostruzione del tessuto connettivo e la conseguente rigenerazione delle cellule epiteliali.

Descrizione dell'invenzione

Si è ora trovato che combinazioni comprendenti glicina, prolina, ed eventualmente un polimero filmogeno naturale o sintetico, lisina e/o leucina, sono efficaci nel trattamento delle mucositi orali indotte da radiazioni o da chemioterapici, in particolare per quanto riguarda l'aspetto relativo alla gestione del dolore.

Infatti, le composizioni della presente invenzione mostrano un notevole effetto di accelerazione della cicatrizzazione delle lesioni, ma soprattutto un sorprendente effetto sulla gestione del dolore, soprattutto in termini di

riduzione del dolore e di sollievo immediato (già 2 ore dopo la somministrazione). Di conseguenza l'uso delle composizioni secondo l'invenzione costituisce un aiuto concreto nella gestione del dolore, offrendo una riduzione del dolore rapida ed efficace.

Di conseguenza, la presente invenzione ha per oggetto l'uso di una combinazione comprendente:

- a) glicina,
 - b) prolina,
- ed eventualmente
- c) un polimero filmogeno naturale o sintetico, e/o
 - d) lisina, e/o
 - e) leucina,

per la preparazione di una composizione per il trattamento delle mucositi orali indotte da radiazioni o da chemioterapici.

Secondo l'invenzione, il polimero filmogeno naturale o sintetico è scelto tra acido ialuronico o un suo sale, polivinilpirrolidone e derivati di cellulosa.

Secondo un aspetto preferito, il polimero filmogeno naturale o sintetico è l'acido ialuronico o un suo sale.

Secondo l'invenzione, gli amminoacidi sono presenti nella forma L.

Secondo un aspetto preferito, le composizioni secondo l'invenzione conterranno i vari componenti attivi nei seguenti intervalli di composizione in peso:

- a) da 0,5 a 20% di glicina,
 - b) da 0,2 a 15% di prolina,
- ed eventualmente

- c) da 0,5 a 5% di acido ialuronico o un suo sale, e/o
- d) da 0,05 a 10% di lisina, e/o
- e) da 0,05% a 3% di leucina.

Le composizioni della presente invenzione potranno essere formulate in modo adatto alla somministrazione per via topica orale sotto forma di spray, aerosol, collutorio o gel, e saranno preparate secondo metodi convenzionali ben noti in tecnica farmaceutica, come quelli descritti in "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA, utilizzando eccipienti, solubilizzanti, emollienti, stabilizzanti, emulsionanti, regolatori di pH, conservanti accettabili per il loro uso finale.

Sperimentazione Farmacologica

La sperimentazione è stata condotta su 27 pazienti con MO, che erano stati sottoposti recentemente (entro due settimane) a dosi giornaliere di radioterapia o di chemioterapia, che manifestavano una MO almeno di grado 1 come valutata in base alla scala dell'Organizzazione Mondiale di Sanità (WHO) per la mucosite, e nei quali il dolore non era alleviato dal trattamento con paracetamolo/codamol/acido acetilsalicilico. Ogni paziente era trattato per 3-4 volte al giorno per 14 giorni con la composizione dell'invenzione sotto forma di spray, che doveva essere mantenuto *in situ* per almeno 2 minuti, evitando di bere, mangiare e sciacquare la bocca per almeno 1 ora. Durante tutto il periodo della sperimentazione, i pazienti erano invitati a curare particolarmente l'igiene orale con sciacqui orali con soluzione non alcolica di clorexidina gluconato, evitando di fumare, e di assumere bevande alcoliche o cibi irritanti. I risultati della sperimentazione sono illustrati nelle Tabelle I-II seguenti.

In Tabella I è riportato lo score del dolore ai diversi stadi di valutazione. Al tempo T0 (baseline - prima dell'inizio del trattamento) sono stati valutati i seguenti parametri: dolore (mediante scala analogica lineare visiva da 1 a 100) e gravità della MO (mediante scala WHO per la mucosite). L'efficacia del trattamento è stata valutata in base allo score del dolore, all'indice di risoluzione clinica e alla compliance dei pazienti ai tempi T01 (dopo 2 ore), T1 (dopo 24 ore), T2 (dopo 72 ore), T3 (dopo 7 giorni) e T4 (dopo 14 giorni).

Tabella I. Score del dolore valutato con VAS ai diversi stadi di valutazione.

Score del dolore	Media (mm) ± DS	Analisi intra-gruppo (test di Wilcoxon)	Analisi intra-gruppo in modelli di misurazione ripetuta (test di Friedman)
<i>Dolore T0 (baseline)</i>	74.1 (± 17.6)	Differenze significative a T01 ($p < 0.0001$) e dopo 24 h, 72 h, 7 e 14 giorni ($p < 0.0001$) rispetto alla baseline	($p < 0.0001$)
<i>Dolore T01 (dopo 2 h)</i>	49.3 (± 18.2)		
<i>Dolore T1 (dopo 24 h)</i>	39.4 (± 22)		
<i>Dolore T2 (dopo 72 h)</i>	24.8 (± 19)		
<i>Dolore T3 (dopo 7 giorni)</i>	11.8 (± 15.5)		
<i>Dolore T4 (dopo 14 giorni)</i>	6.2 (± 10.8)		

I risultati hanno mostrato una significativa riduzione dei sintomi dolorosi già dopo 2 ore dalla somministrazione spray, in confronto alle misurazioni di baseline ($p < 0,0001$; $z = -4,541$). Tale riduzione del dolore

progrediva nel corso di due settimane ($p < 0,0001$).

In Tabella II è riportato l'effetto del trattamento sull'indice di risoluzione clinica. I pazienti trattati mostravano un significativo miglioramento clinico delle lesioni già a partire da 72 ore dal trattamento ($p = 0,0051$; $z = -2,803$; test di Wilcoxon). In particolare, il test di Friedman evidenziava un significativo miglioramento clinico ($p < 0,0001$) a partire dalla baseline nel corso dei vari stadi di misurazione. Nel corso delle due settimane di osservazione, tutti i pazienti mostravano un significativo miglioramento rispetto alla baseline ($p < 0,0001$) e la loro capacità di inghiottire solidi e liquidi migliorava progressivamente.

Tabella II. Effetto sull'indice di risoluzione clinica durante il trattamento.

Stadi di misurazione	Indice di Risoluzione Clinica	Numero di pazienti (%)
<i>T1 (dopo 24 ore)</i>	Completa	1 (3.7)
	Parziale	14 (51.9)
	Assente	12 (44.4)
<i>T2 (dopo 71 ore)</i>	Completa	3 (11.1)
	Parziale	20 (74.1)
	Assente	4 (14.8)
<i>T3 (dopo 7 giorni)</i>	Completa	5 (18.5)
	Parziale	22 (81.5)
	Assente	0 (0)
<i>T4 (dopo 14 giorni)</i>	Completa	21 (77.8)
	Parziale	6 (22.2)
	Assente	0 (0)

Inoltre tutti i pazienti mostravano una buona compliance e alla fine dello studio nessuno lamentava effetti collaterali. Nessuno dei pazienti era costretto a interrompere il trattamento radioterapico o chemioterapico.

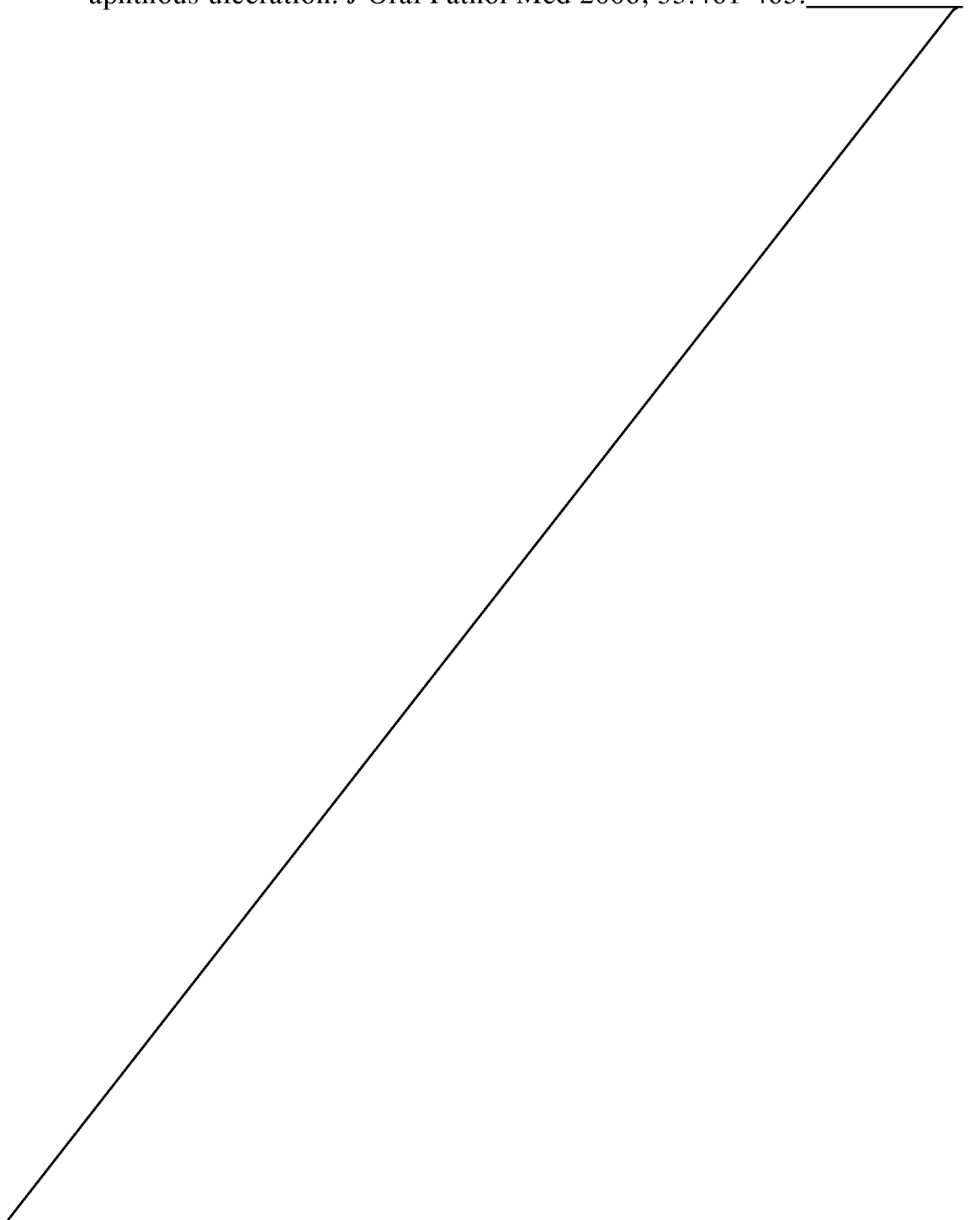
BIBLIOGRAFIA

1. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis* 2006; 12:229-241.
2. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003; 25:1057-1070.
3. Compilato D, Cirillo N, Termine N, Kerr AR, Paderni C, Ciavarella D, Campisi G. Long-standing oral ulcers: proposal for a new 'S-C-D classification system'. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:241-253.
4. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004; 26:77-84.
5. Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005; 25:540-554.
6. Peterman A, Cella D, Glandon G, Dobrez D, Yount S. Mucositis in head and neck cancer: economic and quality-of-life outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001:45-51.
7. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 98:1531-1539.
8. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice

- guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100:2026-2046.
9. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000978.
 10. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001973.
 11. Potting C, Mistiaen P, Poot E, Blijlevens N, Donnelly P, van Achterberg T. A review of quality assessment of the methodology used in guidelines and systematic reviews on oral mucositis. *J Clin Nurs* 2009; 18:3-12.
 12. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17:1767-1779; discussion 1779-1782, 1791-1762.
 13. Bensadoun RJ, Le Page F, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, Poissonnet G, Dassonville O, Demard F. [Radiation-induced mucositis of the aerodigestive tract: prevention and treatment. MASCC/ISOO mucositis group's recommendations]. *Bull Cancer* 2006; 93:201-211.
 14. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, Elting L, Mittal BB, Schattner MA, Spielberger R, Treister NS, Trotti AM 3rd. NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1 :S1-

- 21; quiz S22-24.
15. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* 2008; 52:61-77.
 16. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:180-186.
 17. Chen WY, Abatangelo G: Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7:79-89.
 18. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60:1110-1119.
 19. David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschrevel B, Vincent JC, Bogdanowicz P, Boumediene K, Pujol JP. Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16:274-287.
 20. Ortonne JP. [Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin]. *Ann Dermatol Venereol* 2001; Suppl: 13-16.
 21. Soldati D, Rahm F, Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25:253-261.
 22. Liguori V, Guillemain C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 42:155-161.

23. Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:299-303.
24. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:461-465.



RIVENDICAZIONI

1. Uso di una combinazione comprendente:
 - a) glicina,
 - b) prolina,ed eventualmente
 - c) un polimero filmogeno naturale o sintetico, e/o
 - d) lisina, e/o
 - e) leucina,per la preparazione di una composizione orale per il trattamento delle mucositi indotte da radiazioni o da chemioterapici.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui il polimero filmogeno naturale o sintetico è scelto tra acido ialuronico o un suo sale, polivinilpirrolidone e derivati di cellulosa.
3. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui il polimero filmogeno naturale o sintetico è l'acido ialuronico o un suo sale.
4. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui gli amminoacidi sono nella forma L.
5. Uso secondo la rivendicazione 1 e 2, in cui i vari componenti della combinazione sono presenti nei seguenti intervalli di composizione in peso:
 - a) da 0,5 a 20% di glicina,
 - b) da 0,2 a 15% di prolina,ed eventualmente
 - c) da 0,5 a 5% di acido ialuronico o un suo sale, e/o
 - d) da 0,05 a 10% di lisina, e/o
 - e) da 0,05% a 3% di leucina.

6. Uso secondo la rivendicazione 1 e 2, in cui la composizione è sotto forma di spray, aerosol, collutorio o gel.

Milano, 26 novembre 2009

CLAIMS

1. Use of a combination comprising:

a) glycine,

b) proline,

and optionally

c) a natural or synthetic film-forming polymer, and/or

d) lysine, and/or

e) leucine,

for the preparation of an oral composition for the treatment of mucositis induced by radiations or chemotherapeutics.

2. The use as claimed in claim 1, wherein the natural or synthetic film-forming polymer is selected from hyaluronic acid or a salt thereof, polyvinylpyrrolidone and cellulose derivatives.

3. The use as claimed in claim 2, wherein the natural or synthetic film-forming polymer is hyaluronic acid or a salt thereof.

4. The use as claimed in claim 1, wherein the amino acids are in the L form.

5. The use as claimed in claim 1 e 2, wherein the various components of the combination are present in the following composition ranges by weight:

a) 0.5 to 20% of glycine,

b) 0.2 to 15% of proline,

and optionally

c) 0.5 to 5% of hyaluronic acid or a salt thereof, and/or

d) 0.05 to 10% of lysine, and/or

e) 0.05% to 3% of leucine.

6. The use as claimed in claim 1 e 2, wherein the composition is in the form of spray, aerosol, collutory or gel.