

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 381**

51 Int. Cl.:

A61K 31/221 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2008 E 08701770 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2120921**

54 Título: **Utilización de ácido aminolevulínico y derivados del mismo**

30 Prioridad:

11.01.2007 GB 0700580

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

23.09.2015

73 Titular/es:

PHOTOCURE ASA (100.0%)

**Hoffsveien 4
0275 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**WULF, HANS CHRISTIAN;
GODAL, ASLAK;
KLAVENESS, JO y
FUGLERUD, PER HARALD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 546 381 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

Utilización de ácido aminolevulínico y derivados del mismo

5 La presente invención se refiere a la terapia fotodinámica (TFD) y en particular a la utilización de derivados de 5-ALA en la TFD, en la que los efectos secundarios (por ejemplo el dolor y/o el eritema) de la TFD se previenen o se reducen.

10 La TFD, o fotoquimioterapia, como también se conoce, es una técnica para el tratamiento de diversas anormalidades o trastornos de la piel u otros órganos o mucosas epiteliales, especialmente cánceres o lesiones precancerosas, así como determinadas lesiones no malignas (por ejemplo trastornos de la piel tales como la soriasis, las queratosis actínicas (QA) y el acné). La TFD implica la aplicación de agentes fotosensibilizadores (fotoquimioterapéuticos) en el área afectada del cuerpo, seguido de la exposición a luz fotoactivadora con el fin de activar los agentes fotosensibilizadores y convertirlos en la forma citotóxica, de manera que las células afectadas son eliminadas o resulta reducido su potencial proliferativo.

15 Se conoce un abanico de agentes fotosensibilizadores, incluyendo los psoralenos, las porfirinas (por ejemplo Photofrin®), las clorinas y las ftalocianinas. Sin embargo, entre los agentes fotosensibilizadores más clínicamente útiles que se conocen de la técnica se encuentran el ácido 5-aminolevulínico y sus derivados, por ejemplo ésteres tales como los ésteres de 5-ALA.

20 Aunque la TFD con 5-ALA y derivados de 5-ALA resulta clínicamente útil en el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades, una desventaja importante de dicho tratamiento son los efectos secundarios concomitantes, particularmente en el sitio de tratamiento. Entre ellos con frecuencia se incluyen dolor, eritema, hinchazón, edema, quemazón, picor, exfoliación, hiperpigmentación e irritación prolongada e hipersensibilidad posterior al tratamiento. Dichos efectos secundarios resultan particularmente no deseables en el caso de que el sitio de tratamiento sea la cara, el cuero cabelludo o el cuello. Con frecuencia lo anterior es el caso cuando la TFD es para el tratamiento de lesiones (por ejemplo el acné, el carcinoma de células basales, la queratosis actínica y el carcinoma de células escamosas).

30 La aparición de dichos efectos secundarios se identifica en el documento nº WO 2006/051269, que da a conocer la utilización de ésteres de 5-ALA en la TFD para el tratamiento del acné. El documento nº WO 2006/051269 describe un estudio en el que se aplica una crema que comprende éster de metil-ALA al 16% en peso en la cara de los sujetos dejándola durante 3 horas, seguido de la exposición de la cara de los sujetos a luz roja no coherente (dosis de luz: 37 J cm⁻²). Se repite el tratamiento 2 semanas después. Aunque los resultados confirmaron que la TFD con éster de metil-ALA resultaba eficaz en el tratamiento del acné, los sujetos también indicaron que el tratamiento provocaba cierto dolor.

40 El documento nº WO 02/13788 da a conocer un estudio similar sobre la utilización de ácido ALA en la TFD para el tratamiento del acné. En este caso, se aplicaba ácido ALA al 20% en la espalda de los sujetos dejándola durante 3 horas y después se exponían los sujetos a 150 J/cm² de luz de banda ancha. Nuevamente los resultados confirmaron que la TFD con ALA resultaba eficaz para el tratamiento del acné, aunque los sujetos también informaron de una multitud de efectos secundarios no deseables. Por ejemplo, el documento nº WO 02/13788 informa de que con frecuencia se observaba eritema, hiperpigmentación y exfoliación después del tratamiento de TFD e indica que en algunos casos resultó necesario posponer un tratamiento posterior. También son comunes informes de dolor, quemazón y picor durante y después del tratamiento.

50 El documento nº WO 02/13788 describe el régimen de tratamiento anteriormente indicado como un régimen "de dosis alta y alta energía" y se afirma que proporciona una mejora permanente del acné. El documento nº WO 02/13788 da a conocer además un régimen de "dosis baja y baja energía" que se afirma que está diseñado para proporcionar alivio del acné. En este tratamiento, se aplica ácido ALA a una concentración de entre 0,1% y 10% en peso y después de esperar a que el ácido ALA penetre en la piel, se aplica irradiación con una dosis de luz de entre 1 y 20 J/cm². El documento nº WO 02/13788 sugiere que dicho régimen se utilice en múltiples tratamientos ocasionales con el fin de aliviar el acné y que se repita según resulte necesario para mantener la reducción del mismo. Aunque se reconoce que la utilización de dicho régimen puede no provocar dolor, la implicación en el documento nº WO 02/13788 es que el efecto terapéutico de dicho régimen de tratamiento es inferior al del régimen de dosis alta y alta energía descrito y ejemplificado.

60 Por lo tanto, todavía existe una necesidad de métodos de TFD alternativos que no presenten efectos secundarios no deseables (por ejemplo dolor) pero que presenten una eficacia terapéutica elevada.

Ahora se ha encontrado inesperadamente que puede conseguirse una TFD terapéuticamente aceptable y sustancialmente sin dolor (por ejemplo sin dolor) mediante la modificación de la composición de fotosensibilizador utilizada en la TFD y alterando el procedimiento de la TFD.

65

De esta manera, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición que comprende éster de metil-5-ALA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en terapia fotodinámica (TFD) en un animal para el tratamiento del acné, en la que dicha TFD comprende:

- 5 (a) administrar dicha composición en dicho animal, y
- (b) fotoactivar dicho éster de metil-5-ALA,
- y en la que se bloquean o se reducen los efectos secundarios de dicha TFD porque:
- (i) dicha composición comprende éster de metil-5-ALA a una concentración inferior a 10% en peso, y
- 10 (ii) dicha composición se administra durante menos de 2 horas previamente a dicha fotoactivación.

En realizaciones preferentes de la invención, la TFD presenta sustancialmente el mismo efecto terapéutico que el tratamiento de TFD estándar correspondiente.

El término "animal" se refiere en la presente memoria a cualquier ser humano o no humano. Los animales preferentes para el tratamiento según la invención son seres humanos.

La utilización de 5-ALA y derivados de 5-ALA (ácido 5-amino-4-oxo-pentanoico, también conocido como ácido 5-aminolevulínico) en la TFD es bien conocida en la literatura científica y de patentes (ver, por ejemplo, J.C. Kennedy *et al.*, J. Clin. Laser Med. Surg. 14: 289-304, 1996, y documentos nº US-A-5.079.262, nº US-A-5.211.938, nº US-A-5.234.940, nº US-A-5.422.093, nº US-A-6.034.267, nº WO 91/01727, nº WO 96/28412, nº WO 2005/092838 y nº WO 2006/051269). Sharfaei *et al.* (Archives of Dermatological Research 294(5): 237-242, julio de 2002) describe composiciones que comprenden MAL al 8% en peso, que mostró un efecto profiláctico al aplicarlo en la piel de ratones desnudos, es decir, retrasó la aparición de tumores inducidos por UV. Moan *et al.* (Journal of Investigative Dermatology 125(5): 1039-1044, nov. de 2005) describe la influencia de la exposición a la luz sobre la cinética de formación de PpIX en piel normal de ratones tras la aplicación de MAL al 20% en peso. Juzeniene *et al.* (Photochemistry and Photobiology 76(3): 329-334, sept. de 2002) se refiere a la farmacocinética de PpIX tras la administración de determinados fotosensibilizadores, incluyendo MAL. El documento nº WO 02/10120 describe ésteres de alquilo ramificados y derivados de éster de alquilo sustituidos de ALA. El documento nº WO 98/30242 se refiere a TFD de los trastornos de la piel y a la utilización combinada de ALA y ésteres de ALA con otros tipos de fotosensibilizadores. Itoh *et al.* (Archives of Dermatology 136(9): 1093-1095, sept. de 2000) y Pollock *et al.* (The British Journal of Dermatology 151(3): 616-622, sept. de 2004) describen ambos la TFD del acné mediante la utilización de ALA: Itoh *et al.* describen la utilización de ALA al 20% en peso con un periodo de 4 h entre administración y fotoactivación, mientras que Pollock *et al.* describen la utilización de ALA al 20% en peso con un periodo de 3 h entre administración y fotoactivación. Wiegell *et al.* (Archive of Dermatology 139(9): 1173-1177, 2003) describen la utilización de ALA o MAL al 20% en peso con un periodo de 3 h entre administración y fotoactivación para la utilización en la TFD del acné. El documento nº WO 03/077911 se refiere a métodos de tratamiento de condiciones pre-melanoma mediante la utilización de ésteres de ALA. El éster de metil-5-ALA, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, resulta adecuado para los usos y métodos indicados en la presente memoria.

El compuesto para la utilización en la invención puede prepararse mediante cualquier procedimiento convencional disponible de la técnica (por ejemplo tal como se indica en el documento nº WO 02/10120 de PhotoCure ASA). Por ejemplo, pueden prepararse ésteres de 5-ALA mediante la reacción de 5-ALA con el alcohol apropiado en presencia de ácido. Alternativamente, el compuesto para la utilización en la invención puede encontrarse disponible comercialmente (por ejemplo de Photocure ASA, Noruega).

El compuesto para la utilización según la invención puede encontrarse en forma de una amina libre (es decir, -NH₂) o preferentemente en forma de una sal fisiológicamente aceptable. Dichas sales preferentemente son sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente aceptables. Entre los ácidos adecuados se incluyen, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y sulfónico y derivados del ácido sulfónico. Los ácidos yodhídricos también pueden resultar adecuados. Son sales particularmente preferentes las sales de adición de ácido con ácido clorhídrico y derivados del ácido sulfónico (por ejemplo el mesilato o el tosilato), tal como se indica en el documento nº WO 2005/092838 de PhotoCure ASA. Los procedimientos para formación de sales son convencionales de la técnica.

En la invención puede utilizarse solo en la TFD un único fotosensibilizador tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria (es decir, éster de metil-5-ALA). Alternativamente, puede utilizarse una combinación de dos o más, preferentemente dos, fotosensibilizadores, en la que por lo menos uno de los fotosensibilizadores es éster de metil-5-ALA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Entre otros fotosensibilizadores que pueden formularse con éster de metil-5-ALA o coadministrarse según la invención se incluyen:

derivado heniatoporfirina (DHP), Hematoporfirinas tales como Photofrin® (Quadra Logic Technologies Inc., Vancouver, Canadá) y hematoporfirina IX (HpIX), Photosan III (Seehof Laboratorium GmbH, Seehof, Wesselburenkoog, Alemania),

- clorinas tales como tetra(m-hidroxifenil)clorinas (m-THPC) y sus bacterioclorinas (Scotia Pharmaceuticals Ltd., Surrey, Reino Unido), mono-L-aspartil-clorina e6 (NPe6) (Nippon Petrochemical Co., CA, USA), clorina e6 (Porphyrin Products Inc.), benzoporfirinas (Quadra Logic Technologies Inc., Vancouver, Canadá) (por ejemplo el derivado de benzoporfirina anillo A de monoácido, DBP-MA) y las purpurinas (PDT Pharmaceuticals Inc., CA, USA) (por ejemplo estaño-etil-etiopurpurina, SnET2),
- ftalocianinas (por ejemplo ftalocianinas de cinc (Quadra Logic Technologies Inc., Vancouver, Canadá), algunas de aluminio o de silicio, que puede encontrarse sulfonadas, en particular algunas ftalocianinas sulfonadas tales como disulfonato de ftalocianina de aluminio (AlPcS_{2a}) o tetrasulfonato de ftalocianina de aluminio (AlPcS₄), porfícenos,
- hipocrelinas,
- protoporfirina IX (PpIX),
- diéteres de hematoporfirina,
- uroporfirinas,
- coproporfirinas,
- deuteroporfirina,
- /
- polihematoporfirina (PHP) y precursores y derivados de la misma, y antibióticos tales como la tetraciclina (por ejemplo Topicycline®, Shire).
- Preferentemente el segundo fotosensibilizador será una hematoporfirina (por ejemplo Photofrin®), una clorina (particularmente m-THPC o clorina e6) o una ftalocianina sulfonada (particularmente disulfonato de ftalocianina de aluminio o tetrasulfonato de ftalocianina de aluminio).
- En el caso de que se utilice un segundo fotosensibilizador conjuntamente con éster de metil-5-ALA según la presente invención, las condiciones de la TFD todavía garantizan preferentemente que se producen pocos o ningún efecto secundario. Lo anterior puede conseguirse mediante la utilización de (i) e (ii) tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria y opcionalmente una dosis baja (por ejemplo una dosis subterapéutica) del segundo fotosensibilizador.
- De esta manera, en un aspecto adicional, la invención proporciona la utilización de un primer fotosensibilizador que es éster de metil-5-ALA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un segundo fotosensibilizador en la preparación de una composición para la utilización en la TFD tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.
- Además, el compuesto para la utilización según la invención puede formularse y/o administrarse con otros componentes activos que son capaces de incrementar el efecto fotosensibilizador y de esta manera potencial la TFD. Por ejemplo, pueden incluirse y/o coadministrarse beneficiosamente agentes quelantes con el fin de incrementar la acumulación de la Pp; la quelación del hierro por el agente quelante evita su incorporación en la Pp para formar hemo mediante la acción del enzima ferroquelatasa, conduciendo de esta manera a una acumulación de Pp. De esta manera se potencia el efecto fotosensibilizador.
- Entre los agentes quelantes adecuados se incluyen ácidos aminopolicarboxílicos, incluyendo cualquiera de los quelantes indicados en la literatura para la destoxificación de metales o para la quelación de iones de metal paramagnético en agentes de contraste para la obtención de imágenes de resonancia magnética. Debe hacerse mención particular de EDTA, CDTA (ácido ciclohexán-diamín-tetraacético), DTPA y DOTA y derivados/análogos bien conocidos de los mismos. Resultan particularmente preferentes EDTA y DTPA. Para conseguir el efecto quelante del hierro, también puede utilizarse desferrioxamina y otros sideróforos, por ejemplo conjuntamente con agentes quelantes de ácido aminopolicarboxílico, tales como EDTA.
- En caso de encontrarse presente, el agente quelante puede utilizarse convenientemente a una concentración de entre 0,05% y 20%, por ejemplo de entre 0,1% y 10% (p/p).
- Los intensificadores de penetración también pueden presentar un efecto beneficioso de potenciación del efecto fotosensibilizador del compuesto para la utilización en la invención. Los agentes adyuvantes de penetración superficial, especialmente los dialquilsulfóxidos, tales como el dimetilsulfóxido (DMSO) también pueden, por lo tanto, incluirse en las composiciones para la utilización en la invención y/o coadministrarse. El agente adyuvante de penetración superficial puede ser cualquier de los agentes adyuvantes de penetración superficial descritos en la literatura farmacéutica, por ejemplo quelantes (por ejemplo EDTA), surfactantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico), no surfactantes, sales biliares (por ejemplo desoxicolato sódico) y ácidos grasos (por ejemplo ácido oleico). Entre los ejemplos de agentes adyuvantes de penetración superficial se incluyen isopropanol, HPE-101 (disponible de Hisamitsu), DMSO y otros dialquilsulfóxidos, en particular n-decilmetil-sulfóxido (NDMS), dimetilsulfacetamida, dimetilformamida (DMFA), dimetilacetamida, glicoles, diversos derivados de pirrolidona (Woodford *et al.*, J. Toxicol. Cut. & Ocular) y Azone® (Stoughton *et al.*, Drug Dpv. Ind. Pharm. 9: 725-744, 1983) o mezclas de los mismos.
- El agente de penetración superficial puede proporcionarse convenientemente en un intervalo de concentraciones de entre 0,2% y 50% (p/p), por ejemplo de aproximadamente 10% (p/p).

Las composiciones para la utilización según la invención pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, intensificadores de la absorción, por ejemplo agentes penetrantes de la superficie, tal como se indican posteriormente, y similares.

El compuesto para la utilización según la invención puede formularse de cualquier manera convencional con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables, siguiendo técnicas bien conocidas. En caso apropiado, el compuesto o composiciones para la utilización en la invención se esterilizan, por ejemplo con irradiación γ , autoclavado o esterilización por calor, antes o después de la adición de un portador o excipiente en caso de encontrarse presentes, proporcionando formulaciones estériles. Las composiciones de la invención también pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, retardada o sostenida del ingrediente activo tras la administración en el paciente, mediante la utilización de procedimientos bien conocidos. Pueden utilizarse, por ejemplo, agentes solubilizadores y/o estabilizadores, por ejemplo ciclodextrinas (CD) α , β , γ y HP-ciclodextrina β . Las composiciones pueden encontrarse en cualquier forma de dosificación apropiada, por ejemplo en forma de una emulsión o en liposomas, niosomas, microesferas, nanopartículas o similares. A continuación, el compuesto para la utilización en la invención puede adsorberse, incorporarse o unirse a dichas formas.

El pH en la composición final preferentemente se encuentra comprendido en el intervalo de entre 2,5 y 7,4. Resulta preferente un pH ligeramente ácido, por ejemplo un pH de entre 5 y 7.

Las composiciones pueden administrarse sistémicamente (por ejemplo oralmente o parenteralmente) o más preferentemente de manera local (por ejemplo mediante inyección o tópicamente) en el sitio afectado o en un sitio próximo al sitio. La vía de administración dependerá de la gravedad, naturaleza y localización de la enfermedad que debe tratarse, así como del fotosensibilizador (o combinación de fotosensibilizadores) utilizado. Sin embargo, generalmente resulta preferente la administración local, todavía más preferentemente la aplicación tópica. La administración tópica en sitios inaccesibles puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas, por ejemplo mediante la utilización de catéteres u otros sistemas de administración farmacológica apropiados.

Entre las composiciones que pueden administrarse sistémicamente se incluyen las tabletas simples o recubiertas, cápsulas, suspensiones y soluciones que contienen el componente activo, opcionalmente conjuntamente con uno o más portadores y/o diluyentes inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa dura o mezclas adecuadas de los mismos.

Entre las composiciones que pueden administrarse por vía local (por ejemplo tópica) se incluyen geles, cremas, pomadas, sprays, lociones, pomadas, barras, jabones, polvos, pesarios, aerosoles, gotas, soluciones y cualquiera de las demás formas farmacéuticas convencionales de la técnica. Resultan especialmente preferentes las cremas, pomadas y geles.

Las cremas, pomadas y geles pueden formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán además uno o más agentes emulsionantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Pueden formarse polvos con la ayuda de cualquier base de polvos adecuada. Las gotas y soluciones pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que comprenda además uno o más agentes dispersantes, solubilizadores o de suspensión. Los sprays de aerosol se administran convenientemente a partir de envases presurizados, con ayuda de un propelente adecuado.

Particularmente preferentemente las composiciones para la utilización en la TFD según la invención se encontrarán en forma de una composición lista para utilizar, tal como una crema o un kit tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La concentración del éster de metil-5-ALA en las composiciones finales para la TFD variará según varios factores, entre ellos la naturaleza química del compuesto, la composición química, el modo de administración y la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse. Se utilizan intervalos de concentración inferiores a 10% en peso, preferentemente de entre 0,05% y 8% en peso, todavía más preferentemente de entre 0,5% y 6% en peso, por ejemplo de entre 1,5% y 4,5% en peso o de entre 2% y 4% en peso. Las concentraciones más preferentes para la administración local (por ejemplo tópica) se encuentran comprendidas en el intervalo de entre 2% y 4% en peso.

En la presente memoria también se da a conocer un producto o kit para la utilización en un método para prevenir o reducir los efectos secundarios (por ejemplo el dolor y/o el eritema) de la terapia fotodinámica (TFD) en un animal, que comprende:

- (a) un recipiente que contiene una composición que comprende éster de metil-5-ALA a una concentración inferior a 10% en peso, y

(b) instrucciones para llevar a cabo dicha TFD tal como se define en la presente memoria.

Los productos y kits preferentes comprenden un segundo recipiente que contiene un segundo fotosensibilizador, por ejemplo tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Las instrucciones presentes en los productos y kits dados a conocer en la presente memoria describen las etapas de administración de la composición que comprende un fotosensibilizador en un animal y fotoactivación del fotosensibilizador. Las instrucciones también describen por lo menos la etapa (ii) tal como se define en la presente memoria.

La TFD se lleva a cabo mediante la administración en un animal de una composición que comprende un fotosensibilizador tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria y la fotoactivación del fotosensibilizador. Mediante la utilización de (i) e (ii) tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, se previenen o se reducen los efectos secundarios de la TFD. La expresión "efectos secundarios" se refiere en la presente memoria a efectos, habitualmente efectos no deseables, causados por la TFD, diferentes de su efecto terapéutico deseado. Entre los ejemplos representativos de efectos secundarios asociados comúnmente a la TFD se incluyen dolor, eritema, hinchazón, edema, quemazón, picor, exfoliación, hiperpigmentación e irritación prolongada e hipersensibilidad posterior al tratamiento. Los usos y métodos de la presente invención resultan particularmente útiles para prevenir o reducir el dolor y/o el eritema, especialmente el dolor.

En realizaciones particularmente preferentes de la invención, la TFD presenta sustancialmente el mismo efecto terapéutico que el tratamiento de TFD estándar correspondiente, previniendo o reduciendo los efectos secundarios del tratamiento estándar. La expresión "tratamiento TFD estándar correspondiente" se refiere al tratamiento de TFD realizado con el mismo fotosensibilizador (por ejemplo el mismo éster de 5-ALA) y la misma dosis de luz (por ejemplo 37 J/cm²) bajo las condiciones siguientes:

- (I) la concentración del fotosensibilizador es de por lo menos 15% en peso (por ejemplo de 16% en peso),
- (II) el fotosensibilizador se administra durante como mínimo 3 horas (por ejemplo 3 horas) antes de la fotoactivación, y
- (III) la fotoactivación se lleva a cabo con una fuente de luz que presenta una tasa de fluencia de por lo menos 60 mW/cm², por ejemplo de aproximadamente 70 mW/cm².

Las realizaciones particularmente preferentes de la invención proporcionan por lo menos 90%, todavía más preferentemente por lo menos 95%, por ejemplo por lo menos 99%, del efecto terapéutico del tratamiento TFD estándar correspondiente.

En la invención, se previenen o se reducen los efectos secundarios de la TFD mediante la utilización de (i) tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, es decir, la utilización de una composición que comprende el fotosensibilizador a una concentración inferior a 10% en peso (por ejemplo de entre 0,5% y 8% en peso). Las composiciones particularmente preferentes comprenden fotosensibilizador a una concentración de entre 0,05% y 8% en peso, todavía más preferentemente de entre 0,5% y 6% en peso, por ejemplo de entre 1% y 4,5% en peso o de entre 2% y 4% en peso.

En la invención, la composición que comprende el fotosensibilizador o fotosensibilizadores tales como los indicados anteriormente en la presente memoria se administra en el animal y se deja que transcurra un determinado periodo de tiempo antes de exponer a luz el sitio que debe tratarse con el fin de conseguir el efecto fotosensibilizador deseado. El término "administrado" se refiere a que la composición se ha administrado en el animal. Lo anterior puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la aplicación de la composición en la piel y permitiendo que permeee a través de la misma. Preferentemente la composición se administra en una única aplicación. Antes de la exposición a la luz, preferentemente se elimina el exceso de fotosensibilizador.

La duración del periodo de tiempo posterior a la administración de exposición a la luz dependerá de la naturaleza de la composición, de la condición que debe tratarse y de la forma de administración. En la invención, se previenen o se reducen los efectos secundarios de la TFD mediante la utilización de (ii) tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, es decir, mediante la administración de la composición durante menos de 2 horas antes de la fotoactivación. Todavía más preferentemente, la composición se administra durante 0 a 90 minutos (por ejemplo 5 a 90 minutos, preferentemente 30 a 90 minutos), más preferentemente 10 a 50 minutos, todavía más preferentemente 15 a 45 minutos, por ejemplo 20 a 40 minutos antes de la fotoactivación. En un aspecto particularmente preferente de la invención, la exposición a la luz puede llevarse a cabo inmediatamente después de la administración del fotosensibilizador, es decir, el periodo de administración puede ser una cuestión de sólo minutos (por ejemplo hasta 10 minutos, más preferentemente un máximo de 5 minutos) o puede ser efectivamente cero en el caso en que la administración y la fotoactivación se produzcan simultáneamente.

En la invención, la fotoactivación puede llevarse a cabo utilizando fuentes de luz conocidas de la técnica. Los métodos para la irradiación de diferentes áreas corporales, por ejemplo con lámparas o láseres, son bien conocidos de la técnica (ver, por ejemplo, Van den Bergh, Chemistry in Britain, mayo de 1986, páginas 430 a 439). La longitud

de onda de la luz utilizada para la irradiación puede seleccionarse para conseguir un efecto de fotosensibilización más eficaz. La luz más eficaz es la luz en el intervalo de longitudes de onda de 300 a 800 nm, típicamente de 400 a 700 nm. La irradiación en general se aplica a un nivel de dosis de entre 40 y 200 julios/cm², por ejemplo de 100 julios/cm². Puede utilizarse una fuente de luz con una tasa de fluencia de entre 60 y 100 mW/cm².

En realizaciones particularmente preferentes de la invención, se previenen o se reducen los efectos secundarios de la TFD mediante la utilización de (iii), es decir, mediante fotoactivación con una fuente de luz con una tasa de fluencia inferior a 50 mW/cm². Todavía más preferentemente, la fotoactivación se lleva a cabo con una fuente de luz con una tasa de fluencia de entre 5 y 40 mW/cm², todavía más preferentemente de entre 10 y 35 mW/cm², por ejemplo de entre 15 y 35 mW/cm².

Todavía más preferentemente, la irradiación se aplica a una dosis de entre 10 y 100 J/cm², más preferentemente de entre 20 y 60 J/cm², por ejemplo de aproximadamente 37 julios/cm². La penetración de luz en los tejidos depende de la longitud de onda utilizada y es más profunda para la luz roja que para la luz azul. La irradiación preferentemente se lleva a cabo durante 5 a 30 minutos, preferentemente durante 15 minutos, según la dosis de luz y la tasa de fluencia. Puede utilizarse una única irradiación o alternativamente puede utilizarse una dosis de luz dividida en la que la dosis de luz se administra en varias fracciones, por ejemplo con 1 a 10 minutos entre irradiaciones.

En realizaciones preferentes adicionales de la invención, se previenen o se reducen los efectos secundarios de la TFD mediante la utilización de (iv), es decir, mediante fotoactivación con luz solar. Dicho aspecto de la invención incluye la fotoactivación con luz solar natural o cualquier fuente de luz que proporcione luz solar artificial (es decir, el rango entero de UV a IR). La utilización de luz solar natural como fuente de luz presenta la ventaja de que el animal bajo tratamiento es libre de salir del entorno clínico en el que se lleva a cabo normalmente el tratamiento. Además, debido a que la intensidad de la luz solar (sea natural o artificial) es tan baja, la exposición puede iniciarse tan pronto como se inicie la administración (es decir, el tiempo de administración puede ser efectivamente cero). De esta manera, en un aspecto preferente de la invención, la fotoactivación con luz solar puede llevarse a cabo inmediatamente después de la administración del fotosensibilizador. Lo anterior es una forma particularmente preferente de tratamiento del acné. Además, también puede no resultar necesario eliminar el exceso de fotosensibilizador antes de la fotoactivación con luz solar; por lo tanto, la administración y la fotoactivación pueden llevarse a cabo simultáneamente. En efecto, en muchos casos puede resultar beneficioso conservar el exceso de fotosensibilizador en el sitio de administración de manera que la administración continúe esencialmente durante la fotosensibilización. Debido a que la intensidad de la luz solar natural puede variar durante el periodo de iluminación, en caso necesario, la dosis de luz recibida por un sujeto de la luz solar puede seguirse fácilmente utilizando un fotómetro portátil. Dichos fotómetros se encuentran disponibles comercialmente de International Light Technologies. Estos realizan un seguimiento de la dosis de luz total y proporcionan una señal al paciente cuando la dosis de luz deseada ha sido alcanzada.

El periodo de exposición deseado a la luz solar tras la administración del fotosensibilizador dependerá de diversos factores, tales como la naturaleza de la composición, la condición que debe tratarse, la forma de administración etc., aunque puede ser fácilmente determinada por el experto en la materia. Sin embargo, se ha encontrado que el dolor asociado a la TFD es inferior durante las primeras 3 horas aproximadamente de exposición a la luz solar y que ello resulta suficiente para conseguir los efectos terapéuticos deseados. En un aspecto preferente de la invención, por lo tanto, el periodo de exposición a la luz solar puede encontrarse comprendido en el intervalo de entre 2 y 4 horas, por ejemplo de aproximadamente 3 horas.

En realizaciones particularmente preferentes adicionales de la invención, se previenen o se reducen los efectos secundarios de la TFD mediante la utilización de por lo menos (i), (ii) e (iii) o (i), (ii) e (iv), por ejemplo (i), (ii) e (iii).

En los métodos y usos dados a conocer en la presente memoria, pueden proporcionarse múltiples tratamientos, por ejemplo un tratamiento diario, semanal o mensual. Preferentemente no resultan necesarios más de dos tratamientos para la TFD del acné.

Los usos y métodos dados a conocer en la presente memoria resultan particularmente adecuados al tratamiento de TFD del acné facial, del cuero cabelludo o del cuello, especialmente el facial.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "acné" incluye enfermedades tanto inflamatorias como no inflamatorias de la unidad pilosebácea. Sin embargo, principalmente los usos y métodos descritos en la presente memoria se utilizarán para el tratamiento de tipos inflamatorios de acné, en los que se ha producido la invasión bacteriana de la unidad o folículos pilosebáceos. El compuesto descrito en la presente memoria preferentemente se utiliza para el tratamiento o la prevención (preferentemente para el tratamiento) del acné asociado a las bacterias *Propionibacterium* (por ejemplo *P. acnes*, *P. granulosum* y *P. avidum*), especialmente *Propionibacterium acnes*.

El acné se clasifica en diferentes formas según, por ejemplo, la naturaleza, la gravedad y/o la localización de los puntos negros, puntas blancas, pápulas, pústulas y/o quistes. Entre los tipos representativos de acné que pueden tratarse según la invención se incluyen el acné vulgar, acné rosácea, acné conglobata, acné papuloso y acné premenstrual, preferentemente el acné vulgar, que es una enfermedad inflamatoria crónica del aparato pilosebáceo.

El acné puede producirse sobre la espalda, el torso, la parte superior de los brazos y/o la cara; el compuesto descrito en la presente memoria puede utilizarse para tratar cualquiera de dichas áreas del cuerpo, especialmente la cara.

5 A continuación se describe la invención en mayor detalle mediante el ejemplo no limitativo siguiente.

Ejemplo 1

10 Se llevó a cabo un estudio clínico de fase II que incluía 23 hombres y 20 mujeres(de 18 años o más) con acné vulgar facial (acné papulo-pustular y por lo menos 15 lesiones de acné inflamatorias en por lo menos un lado de la cara).

15 El presente estudio evaluó los niveles de porfirinas, la seguridad y la eficacia de la TFD llevada a cabo tras la aplicación de tres concentraciones diferentes de metilaminolevulinato (MAL) en una crema base. Además, evaluó el efecto de diferentes intervalos de tiempo entre la aplicación del MAL y la exposición a la luz.

20 Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir crema de MAL en la cara a una concentración de 160 mg/g (al 16% en peso), 80 mg/g (8% en peso) o 40 mg/g (4% en peso). Se obtuvieron biopsias de la piel de los pacientes de un lado de la cara (de cada paciente se obtuvo un total de dos biopsias) y la otra mitad de la cara se expuso a luz roja (37 J/cm² utilizando una fuente de luz de 128 LED Aktilite de Photocure) tal como se indica en la tabla a continuación.

Concentración de MAL en la crema	Mitad de la cara de la que se obtienen biopsias de la piel* (h)	Otra mitad de la cara
		aplicación de iluminación* (h)
160 mg/g [#]	0,3	3
80 mg/g	0, 0,5, 1, 1,5	0,5, 1, 1,5
40 mg/g	0, 1, 1,5	1, 1,5
*Crema aplicada en 0 h. [#] Tratamiento de TFD estándar		

25 Un evaluador ciego al tratamiento llevó a cabo un recuento de las lesiones de acné (lesiones inflamatorias y no inflamatorias de la media cara expuesta a luz roja) a las 0 horas, así como en las visitas del día 14 y del día 84. También se llevó a cabo una evaluación de la gravedad global del acné los días 0, 14 y 84.

30 Se llevó a cabo espectroscopía de fluorescencia *in vivo* a las 0 horas e inmediatamente después de la exposición a luz roja para medir el fotoblanqueo de las porfirinas después de la iluminación. Se midieron las tasas de excreción de sebo 7 días antes del día 0, y los días 14 y 84.

Se evaluó la seguridad utilizando cuestionarios médicos y los informes de sucesos adversos.

35 El presente estudio demostró una diferencia significativa entre grupos de tratamiento de los niveles de porfirinas tras la aplicación de MAL, medida mediante espectroscopía de fluorescencia *in vivo*. Los niveles de porfirina eran máximos en la piel facial de los pacientes de acné tratados con MAL a dosis de 160 mg/g durante 3 horas y de 80 mg/g durante 1,5 horas. Estos niveles elevados retornaron a los niveles de línea base tras la exposición a luz roja.

40 Los niveles de porfirinas medios fueron máximos en las glándulas sebáceas de las biopsias extraídas 3 horas después de la aplicación de 160 mg/g, mientras que no se observó ninguna diferencia significativa entre grupos de tratamiento de los niveles medios de porfirinas en las glándulas sebáceas.

45 Inesperadamente no se observó ninguna diferencia entre grupos de tratamiento de MAL-TFD en lesiones inflamatorias o no inflamatorias ni el día 14 ni el día 84. Sin embargo, se observó una reducción desde el inicio del estudio en las lesiones inflamatorias (entre 23% y 44% el día 84) para todos los grupos en el lado tratado con MAL-TFD. No se observó ninguna diferencia entre grupos de tratamiento en las puntuaciones de gravedad global del acné o en las tasas de excreción de sebo el día 14 y el día 84, demostrando de esta manera que todos los regímenes de tratamiento eran igualmente eficientes.

50 Los pacientes evaluaron el dolor medio durante la exposición a luz en una escala analógica visual en la que 0=ningún dolor, 50=dolor moderado y 100=peor dolor posible. Se muestran los resultados en la Tabla a continuación.

Dolor durante la exposición a luz			
Tratamiento	n	Media	Desv. est.
1 h después de MAL (40 mg/g)	8	2	4
1,5 h después de MAL (40 mg/g)	8	19	19

0,5 h después de MAL (80 mg/g)	6	1	1
1 h después de MAL (80 mg/g)	8	9	16
1,5 h después de MAL (80 mg/g)	6	32	32
3 h después de MAL (160 mg/g) [#]	7	64	13
[#] Tratamiento estándar de TFD			

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre grupos en el dolor medio durante la exposición a luz ($p=0,0006$). La comparación por parejas entre el grupo de 160 mg/g 3 h y todos los demás grupos demostró un dolor medio más elevado durante la exposición a luz para el grupo de 160 mg/g excepto para la comparación con el grupo de 80 mg/g 1,5 h, que se encontraba en el límite de significancia ($p=0,06$). De hecho, para unos cuantos pacientes en estos dos grupos, el dolor era tan intenso que tuvo que interrumpirse la administración de luz (2 pacientes) o terminarse (2 pacientes). Lo anterior demuestra que el dolor se relaciona con el tiempo de exposición y la concentración de MAL.

La duración del eritema post-TFD se presenta en la Tabla, posteriormente. Dicha información se deriva de las notas de los propios pacientes. La duración media más larga del eritema (14 días) se observó en los pacientes tratados con 160 mg/g durante 3 horas y la más corta (0,5 días) se observó en los pacientes tratados con 40 mg/g durante 1 hora. Se observó una diferencia significativa entre los 6 grupos en la duración del eritema post-TFD ($p=0,03$).

Duración del eritema post-TFD (días)

Tratamiento	n	Media	Desv. est.
1 h después de MAL (40 mg/g)	4	4	6,7
1,5 h después de MAL (40 mg/g)	6	1,8	1,3
0,5 h después de MAL (80 mg/g)	0	-	-
1 h después de MAL (80 mg/g)	5	2,1	2,7
1,5 h después de MAL (80 mg/g)	3	3,7	0,6
3 h después de MAL (160 mg/g) [#]	7	11,9	11,7
[#] Tratamiento estándar de TFD			

Lo anterior demuestra que el eritema post-TFD se relaciona con el tiempo de exposición y la concentración de MAL.

El estudio demuestra que no había ninguna diferencia significativa en el efecto terapéutico en los diferentes grupos, mientras que había una diferencia significativa entre grupos en la duración del eritema post-TFD, la tolerancia local a la TFD y el dolor durante la exposición a luz, que fue la más prolongada, la más baja y la más alta, respectivamente, en el grupo de 160 mg/g 3 h.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende éster de metil-5-ALA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en terapia fotodinámica (TFD) en un animal para el tratamiento del acné, en la que dicha TFD comprende:
 - (a) administrar dicha composición en dicho animal, y
 - (b) fotoactivar dicho éster de metil-5-ALA, y en la que se bloquean o se reducen los efectos secundarios de dicha FTD porque:
 - (i) dicha composición comprende éster de metil-5-ALA a una concentración inferior a 10% en peso, y
 - (ii) dicha composición se administra durante menos de 2 horas previamente a dicha fotoactivación.
2. Composición para la utilización en TFD en la reivindicación 1, en la que dichos efectos secundarios son dolor y/o eritema.
3. Composición para la utilización en la TFD según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha composición comprende éster de metil-5-ALA a una concentración de entre 0,5% y 8% en peso.
4. Composición para la utilización en la TFD según la reivindicación 3, en la que dicha composición comprende éster de metil-5-ALA a una concentración de entre 4% y 8% en peso.
5. Composición para la utilización en la TFD según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición se administra durante 5 a 90 minutos antes de dicha fotoactivación.
6. Composición para la utilización en la TFD según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición se administra durante 30 a 90 minutos antes de dicha fotoactivación.
7. Composición para la utilización en TFD según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha fotoactivación se lleva a cabo mediante la aplicación de una dosis de luz de entre 10 y 100 J/cm².
8. Composición para la utilización en TFD según la reivindicación 7, en la que dicha fotoactivación se lleva a cabo mediante la aplicación de una dosis de luz de 37 J/cm².
9. Composición para la utilización en la TFD según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha fotoactivación se lleva a cabo utilizando una lámpara de LED.
10. Composición para la utilización en TFD según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha fotoactivación se lleva a cabo con luz que presenta una longitud de onda de entre 400 y 700 nm.
11. Composición para la utilización en TFD según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha fotoactivación se lleva a cabo con luz solar.
12. Composición para la utilización en TFD según la reivindicación 11, en la que dicha fotoactivación con luz solar se lleva a cabo inmediatamente después de la administración de dicha composición.
13. Composición para la utilización en TFD según la reivindicación 11 o 12, en la que el seguimiento de la dosis de luz recibida por dicho animal de la luz solar se lleva a cabo utilizando un fotómetro portátil.
14. Composición para la utilización en TFD según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición presenta la forma de una crema.
15. Composición para la utilización en TFD según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha TFD presenta sustancialmente el mismo efecto terapéutico que el tratamiento de TFD estándar correspondiente.
16. Composición para la utilización en TFD según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho animal es un ser humano.
17. Utilización de éster de metil-5-ALA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de una composición para la terapia fotodinámica (TFD) en un animal según la reivindicación 1.
18. Utilización según la reivindicación 17, en la que dicho animal es un ser humano.