

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 033**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 31/409 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2005** **E 05803753 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015** **EP 1786431**

54 Título: **Formulaciones de fotosensibilizador mejoradas y su uso**

30 Prioridad:

16.08.2004 US 602264 P

15.06.2005 US 153703

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

25.11.2015

73 Titular/es:

BIOLITEC UNTERNEHMENS BETEILIGUNGS II AG
(100.0%)

Untere Viaduktgasse 6/9
1030 Wien, AT

72 Inventor/es:

NIKOLAY, NIFANTIEV y
ALBRECHT, VOLKER DR.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 552 033 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

Formulaciones de fotosensibilizador mejoradas y su uso

Antecedentes de la invención

Prioridad nacional bajo la sección 119(e) del título 35 del USC

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. N° de serie 60/602.264, presentada el 16 de agosto de 2004, que se incorpora por referencia en la solicitud provisional de EE.UU. N° de serie 11/153.703, que se incorporan por referencia en la presente memoria.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere al campo de la terapia fotodinámica, particularmente a formulaciones para terapia fotodinámica mejorada.

Declaración de la descripción de información

- 15 La terapia fotodinámica (TFD) se ha convertido en una opción de tratamiento cada vez más frecuente para una variedad de enfermedades caracterizadas por células hiperproliferativas, tales como cáncer y ciertas afecciones de la piel tales como la psoriasis. Las enfermedades epiteliales hiperproliferativas (enfermedades epidérmicas y de la mucosa) son un problema de salud importante y afectan casi a todos al menos una vez durante su vida. Otros ejemplos de enfermedades epiteliales hiperproliferativas incluyen tumores cutáneos (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma), esófago de Barrett, enfermedades causadas por virus (verrugas, herpes simple, condiloma acuminado), enfermedades premalignas y malignas del aparato genital femenino (cuello uterino, vagina, vulva) y enfermedades premalignas y malignas de tejidos de la mucosa (oral, vejiga, rectal).

- 20 La TFD usa fotosensibilizadores (FS) en combinación con irradiación con luz a longitudes de onda específicas para inducir daño oxidativo en células y tejidos hiperproliferativos. Se cree que los tejidos hiperproliferativos retienen selectivamente los FS y que el daño celular posteriormente inducido está localizado en áreas de acumulación de FS. Se han evaluado numerosos tipos de fotosensibilizadores y se ha mostrado que son al menos parcialmente eficaces para TFD. Fotosensibilizadores de TFD conocidos incluyen psoralenos, porfirinas, clorinas, bacterioclorinas, feoforbida, bacteriofeoforbida y ftalocianinas, además de precursores para la protoporfirina IX tales como el ácido 5-aminolevulínico (ALA).

- 25 En gran parte, la eficacia del tratamiento con TFD depende de las propiedades fotoquímicos, fotobiológicas y farmacocinéticas/fototerapéuticas del fotosensibilizador (FS). Por consiguiente, la formulación del FS es un factor crítico en el tratamiento fotodinámico satisfactorio de enfermedad hiperproliferativa. Para ser terapéuticamente útil, una formulación de FS debe administrar el FS en una forma que pueda ser fácilmente y selectivamente internalizada por células diana hiperproliferativas, mientras que también se facilite la dosificación precisa y conveniente. Se administran medicamentos fotodinámicos conocidos o se dosifican en cantidades de miligramo con respecto a kilogramos de peso corporal (mg/kg), sin embargo, se ha propuesto dosificación de FS inferior a miligramos para tratamientos vasculares específicos y para estimular la cicatrización. Pero, para el tratamiento de tejidos cancerosos, se cree que una pauta de dosis baja similar reduciría la eficacia de la TFD, especialmente para los tratamientos en los que el FS se administra sistémicamente. Como se usa en la presente memoria, "formulación de baja concentración" se define como una formulación con una concentración de FS sustancialmente reducida en comparación con formulaciones y medicamentos de TFD conocidos. Similarmente, "terapia de baja concentración" se refiere a cualquier método de tratamiento de TFD que administre fotosensibilizadores en una formulación de baja concentración.

- 30 La *meta*-tetra(hidroxifenil)clorina ("m-THPC"), también conocida como temoporfina y por el nombre comercial Foscan[®], es un fotosensibilizador que se ha mostrado que es eficaz en TFD del cáncer, especialmente para carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello avanzado. La dosis recomendada para la m-THPC es 0,15 mg/kg de peso corporal, y se proporciona en una disolución de 4 mg/ml para administración por inyección intravenosa.

- 35 Algunas otras porfirinas comúnmente usadas para terapia fotodinámica son hematoporfirina IX (HplX), derivado de hematoporfirina (HpD) y diversas preparaciones de HpD tales como Photofrin[®] (porfímero sódico, Axcan Pharma TFD Inc.). Para el tratamiento de cáncer de esófago y cáncer endobronquial de células no pequeñas, Photofrin[®] tiene una dosis recomendada de 2 mg/kg de peso corporal, que se administra mediante inyección después de reconstituir Photofrin[®] seco en una disolución de 2,5 mg/ml. Photogem[®], otro derivado de la hematoporfirina, tiene una dosis recomendada de 1-2 mg/kg de peso corporal, que se administra mediante inyección a partir de una disolución madre de 5 mg/ml.

- 40 Sin embargo, los medicamentos fotodinámicos conocidos experimentan captación y retención relativamente no selectiva de FS por células hiperproliferativas, que produce la destrucción de tejidos normales durante el ciclo de irradiación de TFD. Además, las formulaciones de FS de alta concentración aumentan la incidencia, la gravedad y la

duración de los efectos secundarios, tales como fotosensibilidad de la piel y de los ojos, posterior al tratamiento generalizado, además de irritación y dolor del sitio de tratamiento.

5 La fotosensibilización general de la piel y de los ojos después del tratamiento con FS es un efecto secundario muy bien documentado de la terapia fotodinámica convencional, y es especialmente común en métodos de TFD que requieren la administración sistémica de fotosensibilizadores. Después de tales tratamientos, el paciente experimenta una fotosensibilidad de la piel generalizada que crea el riesgo de un eritema diseminado y severo (rojez de la piel) si el paciente se expone a la luz visible. En pautas de tratamiento en las que los fotosensibilizadores se aplican por vía tópica, el área de tratamiento seguirá estando fotosensibilizada durante 6 semanas o más. Durante cualquier periodo de fotosensibilidad general o local, los pacientes deben evitar la luz solar y la luz exterior brillante para permitir que el fotosensibilizador se elimine de la piel y de la corriente sanguínea. Los pacientes también deben vestir con ropa protectora y gafas de sol cuando estén en exteriores.

10 Otro efecto secundario asociado al tratamiento de la TFD convencional es la irritación y el dolor en el sitio de inyección. Es muy común en los pacientes experimentar una sensación de quemadura u otras sensaciones desagradables en el sitio de la inyección del FS durante la administración de medicamentos fotodinámicos. Otras complicaciones posteriores al tratamiento conocidas en el sitio de administración del FS incluyen flebitis, linfangitis y quemaduras químicas. Aunque la TFD es mucho menos traumática que otros tratamientos para el cáncer, que incluyen quimioterapia y ciertas radioterapias, se necesita una estrategia conveniente y rentable para reducir la incidencia y/o gravedad de los efectos secundarios específicos de la TFD.

15 Las patentes de EE.UU. N° 4.992.257 y 5.162.519 describen el uso de dihidro-porfirinas y tetrahidro-porfirinas seleccionadas, que incluyen m-THPC, en combinación con irradiación con luz (652-653 nm) para inducir necrosis (muerte de tejido) en tumores. En particular, estas referencias describen la profundidad de la necrosis tumoral que resulta cuando la m-THPC se dosifica a 0,5 mg/kg en comparación con 0,255 mg/kg. Específicamente, estas referencias enseñan que la profundidad de la necrosis tumoral aumenta el 43% cuando la m-THPC se administra a la dosis más alta ($5,41 \pm 0,39$ mm y $3,79 \pm 0,28$ mm, respectivamente).

20 La patente de EE.UU. N° 6.609.014 describe un método de "TFD de baja dosis" limitado al tratamiento de reestenosis e hiperplasia de la íntima en vasos sanguíneos. La referencia define "TFD de baja dosis" como una experiencia fotodinámica total a niveles de intensidad sustancialmente menores que los generalmente empleados y enseña un método que comprende tres variables, concretamente concentración de fotosensibilizador, dosis de luz y tiempo de irradiación. Además, la referencia enseña que un aumento en una variable permite una disminución en otra. Como tal, esta referencia no enseña el efecto de la dosis de fotosensibilizador fuera e independiente de cambios en la dosis de irradiación u otros parámetros. Esta referencia tampoco enseña la significancia de la concentración de fotosensibilizador en el contexto de tratar otros tejidos hiperproliferativos o tipos de células con TFD.

25 La patente de EE.UU. N° 5.399.583 describe un grupo limitado de hidro-monobenzoporfirinas, o "porfirinas verdes", que son fotoactivas a longitudes de onda de 670-780 nm. Se cree que esta longitud de onda de luz penetra más profundamente en los tejidos del cuerpo que pueden permitir el uso de dosis menores de porfirinas verdes en TFD. Además, esta referencia describe dosis que oscilan de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg para los compuestos de porfirina verde reivindicados, pero no describe el efecto de la concentración de fotosensibilizador para esta u otras clases de fotosensibilizador.

30 El estado de la técnica descrito anteriormente no enseña ni anticipa el impacto de reducir la concentración de fotosensibilizador sobre la citotoxicidad. Además, sigue existiendo la necesidad de formulaciones de FS que sean más eficaces y tengan menos efectos secundarios y/o menos graves que los métodos y formulaciones de TFD conocidos. La presente invención trata estas necesidades.

Objetivos y breve compendio de la invención

35 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de fotosensibilizador según las reivindicaciones 1 a 4 que produzca una concentración más rápida de fotosensibilizadores en tejido hiperproliferativo y diferenciación de tejidos normales en el organismo.

40 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de fotosensibilizador según las reivindicaciones 1 a 4 que reduzca el intervalo entre la administración del fotosensibilizador e irradiación (el intervalo de fármaco-luz o "DLI").

45 Es aún otro objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de fotosensibilizador según las reivindicaciones 1 a 4 que pueda administrarse menos traumáticamente a pacientes que las composiciones de FS conocidas.

50 Es un objetivo aún adicional de la presente invención proporcionar una formulación de fotosensibilizador según las reivindicaciones 1 a 4 que produzca menos efectos secundarios o menos graves que las composiciones y métodos de fotosensibilizador conocidas.

En resumen, la presente solicitud de patente describe una formulación de baja concentración para fotosensibilizadores (FS) hidrófobos y método mejorado para terapia fotodinámica ("TFD"). Se encontró que los tratamientos de TFD usando las formulaciones de baja concentración descritas proporcionan dosificación más precisa, más eficaz y más conveniente. Se encontró que la formulación inventiva (1) reduce el tiempo para que se acumule un nivel terapéuticamente eficaz de fotosensibilizador en tejido enfermo y (2) reduce el tiempo para lograr una relación suficiente de fotosensibilizador en tejido enfermo frente a tejido sano. Como resultado, la formulación de la invención reduce el intervalo de tiempo entre la aplicación/administración de FS e irradiación (el intervalo de fármaco-luz o "DLI") y puede proporcionar una opción de tratamiento de TFD en un "mismo día". La formulación inventiva puede usarse para las pautas de tratamiento de TFD en las que los fotosensibilizadores se administran en al menos una dosis seleccionada, que incluye una terapia de baja concentración para TFD. En particular, cuando la meta-tetrahidroxifenilclorina (m-THPC) es el fotosensibilizador, entonces una concentración de 0,8 mg/ml a 0,04 mg/ml en una mezcla de propilenglicol puro y etanol en una relación de volumen 3:2 se acumula en tejido enfermo y diferencia entre tejido enfermo y tejido normal suficiente rápidamente para que sean posibles los procedimientos de tratamiento de administración y de activación en 'un día' o durante la noche.

Lo anterior, y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

La presente invención es un resultado del sorprendente descubrimiento de que la terapia fotodinámica ("TFD") usando formulaciones de baja concentración de fotosensibilizadores puede ser más eficaz que los tratamientos de TFD usando formulaciones de concentración de fotosensibilizadores conocidas y proporcionan mejoras útiles con respecto a la práctica estándar. Como resultado, la presente invención ofrece ventajas significativas con respecto a los medicamentos fotodinámicos convencionales y tratamientos de TFD estándar. Ventajas de la presente invención incluyen: una tasa mejorada de acumulación de fotosensibilizador preferencial en tejido hiperproliferativo; un tiempo reducido para lograr una cantidad terapéuticamente eficaz de fotosensibilizador en tejido enfermo; y una reducción en la incidencia y gravedad de los efectos secundarios de TFD tales como molestia del sitio de tratamiento y fotosensibilidad de la piel y de los ojos. La presente invención reduce significativamente el intervalo de tiempo entre la administración de fotosensibilizador y la irradiación (el "intervalo de fármaco-luz" o DLI), sin sacrificar la eficacia del tratamiento de TFD. Estos resultados son muy sorprendentes y opuestos al actual entendimiento en la materia.

Según la presente invención, se proporciona una formulación de baja concentración para fotosensibilizadores (denominada en lo sucesivo "formulación de baja concentración") para su uso en terapia fotodinámica. La formulación de baja concentración contiene sustancialmente menos fotosensibilizador por volumen de excipiente que las composiciones y medicamentos de fotosensibilizador del estado de la técnica usadas para tratar los mismos cánceres o similares. En una realización preferida, la formulación de baja concentración contiene fotosensibilizadores en una cantidad que es igual a 1/50-1/3 del fotosensibilizador presente en las composiciones de fotosensibilizador conocidas presentemente usadas o en investigación para su uso en TFD.

Preferentemente, la formulación de baja concentración de la invención es adecuada para inyección intravenosa y contiene al menos un excipiente. Excipientes a modo de ejemplo incluyen mezclas de alcohol/propilenglicol, alcoholes (tales como etanol), mezclas de agua/alcohol y otros disolventes compatibles con un fotosensibilizador hidrófobo dado y no tóxico para los pacientes. Pueden encontrarse mezclas de excipientes específicas para optimizar los beneficios de las formulaciones de baja concentración para grupos de fotosensibilizadores similarmente hidrófobos. Excipientes adecuados para fotosensibilizadores hidrófobos individuales son generalmente conocidos en la técnica.

Se proporciona un ejemplo específico de una formulación de baja concentración para el fotosensibilizador meta-tetra(hidroxifenil)clorina ("m-THPC"). La formulación comprende aproximadamente 0,8 mg de m-THPC por 1 ml de formulación, que es 1/5 de la concentración de la composición de m-THPC conocida que tiene una concentración de 4 mg/ml. Excipientes preferidos son mezclas de propilenglicol y etanol, especialmente en una relación v/v de 3:2.

El uso de la presente formulación de baja concentración confiere beneficios equivalentes de procedimientos de TFD estándar conocidos independientemente del método de administración. Como tal, la formulación de baja concentración de la invención puede administrarse por otros métodos, tales como inyección local y administración tópica. Para administración por inyección local y/o administración tópica, excipientes a modo de ejemplo incluyen mezclas de alcohol/propilenglicol, alcoholes, mezclas de agua/alcohol, solos o en combinación con otros disolventes/aditivos conocidos en la técnica por ser útiles para aumentar, sostener o controlar la solubilidad de FS, y/o el contacto de FS con o penetración de la piel.

Está bien documentado que la administración sistémica de formulaciones de fotosensibilizador de alta concentración produce amplios efectos secundarios en pacientes. Así, para métodos de TFD que conllevan la administración sistémica de FS, las ventajas de la formulación inventiva de baja concentración son fácilmente evidentes.

La formulación de baja concentración reduce o elimina los efectos secundarios más comunes del tratamiento de TFD. Por ejemplo, los pacientes que reciben la formulación de baja concentración de la presente invención no

experimentan quemaduras u otras sensaciones dolorosas que se producen durante la inyección de formulaciones de fotosensibilizador conocidas. Además, las complicaciones posteriores a la inyección normalmente asociadas a formulaciones de alta concentración, es decir, flebitis, linfangitis y quemaduras químicas, no se han observado después de la inyección de la formulación de baja concentración de la presente invención.

5 En algunos casos, puede desearse administrar fotosensibilizadores a una concentración que sea sustancialmente inferior a la concentración recomendada de medicamentos fotodinámicos conocidos en tratamientos de TFD. En lo sucesivo, esto se denominará "terapia de baja concentración". Para tales terapias de baja concentración, la formulación de baja concentración de la invención se usa en lugar de formulaciones de fotosensibilizador conocidas que administran al menos una dosis de fotosensibilizador preseleccionada (mg/kg de peso corporal). La dosis
10 preseleccionada puede ser igual o inferior a la dosis recomendada que se administra en TFD estándar usando composiciones de fotosensibilizador del estado de la técnica. Las ventajas del método de terapia inventiva de baja concentración para TFD incluyen una reducción en el intervalo de fármaco-luz, una reducción en la duración y gravedad de la fotosensibilización de la piel y administraciones más conveniente de dosis muy bajas de fotosensibilizadores.

15 Una ventaja significativa de la formulación de baja concentración de la presente invención radica en el periodo de tiempo más corto necesario para que el fotosensibilizador se acumule preferencialmente en tejidos que hiperproliferan para afectar la necrosis localizada significativa de tejidos enfermos, mientras que se eliminan del tejido normal. Así, cuando se aplica según la formulación de la presente invención, los fotosensibilizadores se acumulan en enfermos tejidos más rápidamente y a un mayor grado que los tratamientos de TFD usando
20 composiciones de fotosensibilizador conocidas. Como tal, la formulación de baja concentración de la presente invención reduce el tiempo necesario entre inyección e irradiación y así acorta el procedimiento de TFD global. Como resultado, la presente invención puede proveer esencialmente a los pacientes de una opción de tratamiento de TFD en "el mismo día" que es más conveniente y más cómoda que la TFD convencional usando composiciones de fotosensibilizador conocidas.

25 La formulación de baja concentración de la presente invención ofrece una ventaja posterior al tratamiento única y sorprendente con respecto a los tratamientos de TFD de alta concentración convencionales y también formulaciones de fotosensibilizador conocidas. El uso de la presente formulación de baja concentración según la terapia de baja concentración permite que el fotosensibilizador se reduzca a niveles seguros en tejidos normales más rápidamente después del tratamiento de TFD. Generalmente, la retención posterior al tratamiento del fotosensibilizador en tejido sano, particularmente la piel, es un efecto secundario importante de la TFD convencional y composiciones de
30 fotosensibilizador conocidas. Debido a que el fotosensibilizador sigue en el tejido, tal como la piel, durante un periodo de tiempo sustancial después de administrar el fotosensibilizador, la exposición del paciente a luz solar, luz interior, o cualquier otra fuente de luz que contenga la longitud de onda de activación, puede producir eritema diseminado y severo. Los pacientes deben evitar la luz solar y la luz interior brillante durante hasta 6 semanas o más
35 después de la dosificación de TFD estándar para permitir que el fotosensibilizador se reduzca a niveles seguros en la piel. Los pacientes también deben vestir ropa protectora y gafas de sol cuando pasan tiempo fuera durante este periodo de fotosensibilidad de la piel generalizada. El uso de la presente invención en tratamientos de TFD reduce espectacularmente la duración y gravedad de este efecto secundario.

40 El método mejorado de terapia fotodinámica definido previamente como terapia de baja concentración comprende las siguientes etapas:

- 1) Administrar una dosis preseleccionada de un fotosensibilizador (en mg/kg de peso corporal) a un área de tratamiento administrando una formulación de baja concentración como se ha descrito anteriormente;
- 2) Dejar que pase el tiempo suficiente de manera que el fotosensibilizador se acumule preferencialmente en los tejidos hiperproliferativos diana; y
- 45 3) Irradiar el área de tratamiento con radiación que tiene una longitud de onda que es absorbida por y activa el fotosensibilizador para formar oxígeno singlete en estado excitado, que destruye tejido hiperproliferativo próximo al fotosensibilizador y oxígeno.

El intervalo de fármaco-luz (DLI) en una realización de la presente invención oscila de 5-48 horas después de la administración del fotosensibilizador. El DLI exacto puede variar entre fotosensibilizadores y tratamientos
50 específicos, que es generalmente conocido en la técnica. En otra realización preferida, un DLI de 1-24 horas es óptimo.

En otras realizaciones preferidas, una terapia de baja concentración implicará la administración de fotosensibilizadores a concentraciones que son 67% - 98% inferiores a las concentraciones de composiciones de fotosensibilizador conocidas. Al igual que antes, el intervalo de fármaco-luz es preferentemente entre 1-24 horas
55 para permitir tratamientos 'el mismo día' o durante la noche.

La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Comparación de la acumulación en tejido de m-THPC en pacientes después de la administración de la formulación de m-THPC estándar ("m-THPC") y una formulación de baja concentración de m-THPC ("m-THPC-dl").

5 En este ejemplo se estudiaron las dos formulaciones y se compararon para mostrar la captación de m-THPC en tejido de paciente después de la administración. La formulación estándar ("m-THPC") contuvo la concentración estándar de m-THPC para terapia fotodinámica, que es 4 mg/ml. La segunda formulación ("m-THPC-dl") es una formulación de baja concentración que contiene 0,8 mg/ml de m-THPC. Cada formulación se preparó con una mezcla de propilenglicol puro y etanol puro (3:2, v/v) como excipiente. Cada paciente recibió 0,05 mg de m-THPC por kg de peso corporal.

10 Después de la administración de las dos formulaciones diferentes, se monitorizó la acumulación de fluorescencia en los pacientes y se encontró una diferencia en la farmacocinética entre las formulaciones de m-THPC y m-THPC-dl. Sorprendentemente, la acumulación de fluorescencia en tumor y piel perifocal fue más lenta en pacientes tratados con la formulación de m-THPC estándar (4 mg/ml) en el primer día tras la inyección intravenosa. Los resultados obtenidos se presentan en las siguientes tablas.

Detección de la fluorescencia después de la inyección de la formulación de m-THPC (4 mg/ml)

Puntos de medición	Momentos de tiempo (fluorescencia hallada/nº de pacientes probados)				
	15 min	1 hora	3 horas	1 día	2 días
Tumor	0/11	0/11	4/11	Todos	Todos
Piel perifocal	0/11	0/11	2/11	10/11	Todos
Piel intacta	0/11	0/11	2/11	8/11	9/11

15

Detección de la fluorescencia después de la inyección de la formulación de m-THPC-dl (0,8 mg/ml)

Puntos de medición	Momentos de tiempo (fluorescencia hallada/nº de pacientes probados)				
	15 min	1 hora	3 horas	1 día	2 días
Tumor	0/16	5/16	12/16	Todos	Todos
Piel perifocal	0/16	2/16	11/16	Todos	Todos
Piel intacta	0/16	0/16	10/16	Todos	Todos

20 Como se muestra en las tablas anteriores, m-THPC se acumuló en tumores más rápido usando la formulación de m-THPC-dl (la "formulación de baja concentración") que la formulación de m-THPC estándar (4 mg/ml). Específicamente, 1 hora después de la inyección del fármaco, no se detectó fluorescencia de m-THPC en ningún paciente tratado con la formulación estándar (4 mg/ml), mientras que en pacientes que recibieron m-THPC-dl, se había observado fluorescencia medible en los tumores de más del 30% de los pacientes. 3 horas después de la inyección se observó una fuerte fluorescencia en los tumores del 75% de los pacientes de m-THPC-dl frente a aproximadamente el 30% de los pacientes en el grupo de m-THPC estándar (4 mg/ml).

25 1 día después de la inyección se observó fluorescencia en todos los puntos en los pacientes de m-THPC-dl. En el grupo de m-THPC estándar (4 mg/ml), hubo pacientes en los que la fluorescencia en piel perifocal e intacta no se observó incluso después de 2 días después de la inyección. Dentro del periodo de 2 días a 3 semanas no se observó diferencia significativa en la farmacocinética entre la formulación de m-THPC estándar (4 mg/ml) y la formulación de baja concentración de "m-THPC-dl".

30 *Ejemplo 2:* Comparación de la acumulación en tejido de m-THPC en pacientes después de la administración de la formulación de m-THPC estándar ("m-THPC") y una formulación de baja concentración cuando m-THPC se diluye con lípido acuoso que contiene la preparación solubilizante Lipofundin®.

35 En este ejemplo se estudiaron las dos formulaciones y se compararon para mostrar la captación de m-THPC en tejido de paciente después de la administración. La formulación estándar ("m-THPC") contuvo la concentración estándar de m-THPC para terapia fotodinámica, que es 4 mg/ml. La segunda formulación ("m-THPC-Lipo") es una formulación de baja concentración que contiene 0,08 mg/ml de m-THPC (dilución durante 50 veces). Se preparó por dilución de la disolución de m-THPC estándar con la concentración de 4 mg/ml por preparación solubilizante que contiene lípidos acuosos. Lipofundin® MCT (10%, B. Braun Melsungen A G, Melsungen, Alemania). Cada paciente recibió intravenosamente 0,05 mg de m-THPC por kg de peso corporal.

Después de la administración de las dos formulaciones diferentes, se monitorizó la acumulación de fluorescencia en pacientes y no se encontró diferencia en la farmacocinética entre las formulaciones de m-THPC y de m-THPC-Lipo.

Detección de la fluorescencia después de la inyección de la formulación de m-THPC (4 mg/ml)

Puntos de medición	Momentos de tiempo (fluorescencia hallada/nº de pacientes probados)				
	15 min	1 hora	3 horas	1 día	2 días
Tumor	0/11	0/11	4/11	Todos	Todos
Piel perifocal	0/11	0/11	2/11	10/11	Todos
Piel intacta	0/11	0/11	2/11	8/11	9/11

5 Detección de la fluorescencia después de la inyección de la formulación de m-THPC-Lipo (0,08 mg/ml)

Puntos de medición	Momentos de tiempo (fluorescencia hallada/nº de pacientes probados)				
	15 min	1 hora	3 horas	1 día	2 días
Tumor	0/10	0/10	3/10	Todos	Todos
Piel perifocal	0/10	0/10	2/10	9/10	Todos
Piel intacta	0/10	0/10	1/10	9/10	Todos

10 Como se muestra en las tablas anteriores, la m-THPC acumulada en tumores continúa similarmente con el uso de formulación de m-THPC estándar con la concentración 4 mg/ml de fármaco y con el uso de la forma diluida m-THPC-Lipo que tiene la concentración de fármaco de 0,08 mg/ml. Particularmente, el perfil de acumulación de m-THPC en tumores dentro de las primeras 24 horas después de la inyección de fármaco (el periodo más importante para el uso práctico de m-THPC) no tuvo diferencia principal para ambas formulaciones, a pesar de la concentración muy diferente de m-THPC en ambas formulaciones usadas.

15 Estos resultados ponen fuertemente de manifiesto la naturaleza única y los resultados inesperados observados en el Ejemplo 1 con la formulación de "m-THPC-DL". Como el excipiente en el Ejemplo 2 es generalmente entendido por ser un mejor 'disolvente' para moléculas de fotosensibilizadores hidrófobas que la mezcla especial de disolventes encontrada en el Ejemplo 1, es así sorprendente que tenga tales notables resultados en la acumulación dentro de tejido tumoral con la mezcla de disolventes especial.

Otros ejemplos han mostrado que las formulaciones diluidas en el intervalo 1/5 a 1/10 de la 'concentración estándar' son un intervalo de realizaciones preferido.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de fotosensibilizador de baja concentración útil para la terapia fotodinámica de enfermedad de tejido hiperproliferativo, caracterizada por un fotosensibilizador hidrófobo y una mezcla de excipientes alcohólicos de propilenglicol y etanol en una relación v/v de 3:2 en donde dicho fotosensibilizador está presente en una concentración de 1/50 a 1/3 de 4 mg/ml en dicha mezcla de excipientes alcohólicos; y en donde dicho fotosensibilizador es *meta*-tetra(hidroxifenil)clorina (m-THPC).
- 10 2. La formulación de baja concentración según la reivindicación 1, en donde dicho fotosensibilizador está presente en una concentración de 1/50 a 1/10 de 4 mg/ml en dicha mezcla de excipientes alcohólicos.
- 15 3. Una formulación de fotosensibilizador de baja concentración útil para la terapia fotodinámica de enfermedad de tejido hiperproliferativo, caracterizada por el fotosensibilizador *meta*-tetra(hidroxifenil)clorina (m-THPC) y una mezcla de excipientes alcohólicos de propilenglicol y etanol en una relación v/v de 3:2; en donde dicho fotosensibilizador está presente en una concentración de 0,8 mg/ml a 0,04 mg/ml.
4. La formulación de baja concentración según la reivindicación 1, en donde la concentración de dicho fotosensibilizador es aproximadamente 0,8 mg/ml de la formulación.