

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 085**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2010** **E 10724715 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 2440199**

54 Título: **Composiciones y productos farmacéuticos semisólidos**

30 Prioridad:

11.06.2009 EP 09251537

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

06.06.2016

73 Titular/es:

PHOTOCURE ASA (100.0%)
Hoffsveien 4
0275 Oslo, NO

72 Inventor/es:

STENSRUD, GRY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 573 085 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y productos farmacéuticos semisólidos

5 Esta invención se refiere a composiciones semisólidas y a productos farmacéuticos semisólidos para su uso en el tratamiento fotodinámico (TFD) del cáncer, afecciones precancerosas y afecciones no cancerosas en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene, preferentemente para su uso en el TFD de displasia de endometrio, cuello uterino, vulvar, vaginal, anal y del pene e infecciones por VPH del útero, cuello uterino, la vulva, la vagina, el ano y el pene. Las composiciones y productos farmacéuticos semisólidos comprenden un ingrediente activo que es un éster del ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o sus sales farmacéuticamente aceptables. En este documento también se desvelan métodos de TFD del cáncer, afecciones precancerosas y afecciones no cancerosas en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene, en el que se usan dichas composiciones y productos farmacéuticos semisólidos.

15 El tratamiento fotodinámico (TFD) es una técnica relativamente nueva para el tratamiento de lesiones precancerosas, cáncer y afecciones no cancerosas. El TFD supone la administración de un fotosensibilizador o uno de sus precursores a un área de interés. El fotosensibilizador o uno de sus precursores es captado por las células, donde un precursor de un fotosensibilizador se convierte en un fotosensibilizador. Tras la exposición de la zona de interés a la luz, el fotosensibilizador se excita, por lo general de un estado singlete basal a un estado singlete excitado. A continuación, experimenta un cruce entre sistemas a un estado triplete excitado de vida más larga. Una de las pocas especies químicas presentes en el tejido con un estado triplete basal es el oxígeno molecular. Cuando el fotosensibilizador y una molécula de oxígeno están próximos, puede tener lugar una transferencia de energía que permite que el fotosensibilizador se relaje a su estado singlete basal, y genera una molécula de oxígeno en estado singlete excitado. El oxígeno singlete es una especie química muy agresiva y reacciona muy rápidamente con cualquier biomolécula cercana. En última instancia, estas reacciones destructivas matarán las células por apoptosis o necrosis, con lo que, por ejemplo, se matan selectivamente las células cancerosas. Los mecanismos aún no se entienden completamente, pero los estudios sugieren que el resultado clínico (es decir, la selectividad para las células cancerosas) no se debe a la captación selectiva por parte de las células cancerosas. Más bien, hay niveles de captación similares en todos los tipos celulares, pero los procesos de conversión y eliminación son diferentes en células malignas y en general en las células metabólicamente activas, como las células inflamadas o infectadas, que da lugar a un gradiente de concentración entre el tejido canceroso y normal.

En la bibliografía se conocen y se describen varios fotosensibilizadores, incluyendo el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y algunos de sus derivados, por ejemplo ésteres del 5-ALA, ambos que son precursores de fotosensibilizadores y que se convierten en protoporfirinas, tales como la protoporfirina IX (PpIX). Actualmente están en uso clínico varios productos farmacéuticos que comprenden 5-ALA o uno de sus ésteres para el TFD. Uno de ellos es Metvix[®], un producto dérmico en forma de crema que comprende éster de metilo del 5-ALA (desarrollado por Photocure ASA, Noruega y ahora comercializado por Galderma, Suiza) para el tratamiento fotodinámico de la queratosis actínica y carcinoma de células basales (ver "Metvix 160 mg/g de crema" Resumen de las características del producto; Photocure ASA, 2006; y documento WO 2008/084241). Otro es Levulan Kerastick[®] desarrollado por DUSA Pharmaceuticals (Canadá), un producto para el tratamiento fotodinámico de la queratosis actínica, que contiene 5-ALA. Otras formulaciones del 5-ALA para su uso en el TFD se describen en Donnelly et al. (Science Proceedings of the British Pharmaceutical Conference 2003, vol. 55 Suppl.), documento de Estados Unidos 2008/227757 y documento WO 95/05813.

Una de las infecciones más graves del cuello uterino es el virus del papiloma humano (VPH), que se puede convertir en cáncer de cuello uterino. La infección por el VPH es un factor común en el desarrollo de casi todos los casos de cáncer cervical. Las estimaciones de la prevalencia de las infecciones por VPH varían, pero por lo general pueden ser del 30 % aproximadamente en todas las mujeres. Recientemente se han desarrollado vacunas contra el VPH como Gardasil[®] y Cervarix[®]. Sin embargo, el cáncer de cuello uterino sigue siendo una enfermedad que amenaza la vida. Por desgracia, el cáncer a menudo se diagnostica tarde, ya que los síntomas pueden estar ausentes hasta que el cáncer se haya desarrollado a una etapa tardía. Una posible señal temprana de cáncer de cuello uterino es el sangrado vaginal. El cáncer cervical se diagnostica a base de procedimientos de biopsia. El tratamiento principal es la cirugía, sin embargo, se pueden usar radiación y quimioterapia en las etapas tardías de la enfermedad. El pronóstico de las pacientes con cáncer cervical depende de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Las infecciones por VPH pueden afectar aún más al útero, la vulva, la vagina, el ano y el pene y estas infecciones pueden convertirse en cáncer de útero, cáncer de vulva, cáncer vaginal, cáncer anal y cáncer de pene. Son posibles varios sitios de infección, tales como la vagina y el cuello uterino.

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC), también conocida como displasia cervical, es la transformación potencialmente premaligna y el crecimiento anómalo de células escamosas en la superficie del cuello uterino. Correspondiente a la misma, la neoplasia intraepitelial del endometrio de la pared uterina (NIE), la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA), neoplasia intraepitelial anal (NIA) y la neoplasia intraepitelial del pene (NIPE), también conocidas como displasia de endometrio, vulvar, vaginal, anal y del pene, son la transformación potencialmente premaligna y el crecimiento anómalo de células escamosas en el revestimiento del útero, en la vulva, la vagina (por lo general en el tercio superior de la vagina, puede ser confluyente con lesiones

cervicales), el ano (en piel perianal o en el canal anal en la mucosa plana) y en la superficie del pene. La mayoría de los casos de este tipo de displasia se mantienen estables o son eliminados por el sistema inmunitario del cuerpo sin intervención. Sin embargo, si no se trata, un pequeño porcentaje de casos evoluciona hasta convertirse en cáncer, generalmente carcinoma de células escamosas (CCE). La causa principal de la NIC, NIE, NIV, NIVA, NIA y NIPE es la infección crónica de los órganos o tejidos afectados con el VPH, sobre todo los tipos de VPH de alto riesgo 16 o 18.

Se han identificado más de 100 tipos de VPH. Cerca de una docena de estos tipos de VPH parece causar displasia cervical y pueden conducir al desarrollo de cáncer de cuello uterino. El cambio microscópico más temprano correspondiente a NIC es la displasia de la mucosa epitelial o la superficie del cuello uterino, que es esencialmente indetectable por la mujer. En la NIC con frecuencia también se observan cambios celulares asociados a la infección por VPH, como coilocitos. La NIC normalmente se detecta con una prueba de detección, el frotis de Papanicolaou o "Pap", con el que también se pueden diagnosticar la NIV y la NIVA. Existen frotis anales de Papanicolaou para detectar la NIA. El propósito de estas pruebas es detectar cambios tempranos, mientras aún no ha progresado hasta carcinoma invasivo, y es más fácil de curar. Un frotis de Papanicolaou anómalo puede dar lugar a la recomendación de una colposcopia del cuello uterino, la vulva y la vagina durante la cual estos órganos y tejidos se examinan bajo magnificación. Se puede aplicar una solución de ácido acético o solución de yodo a la superficie para mejorar la visualización de áreas anómalas. La colposcopia también se puede llevar a cabo en el pene. Se toma una biopsia de las áreas que parecen anómalas y se puede diagnosticar la displasia de endometrio, cuello uterino, vulvar, vaginal, anal y de pene mediante examen histológico de muestras de la biopsia.

Los métodos usados para el tratamiento de las neoplasias intraepiteliales anteriormente mencionadas requieren la eliminación o destrucción de las células de la superficie del cuello uterino, vulva, vagina, ano y pene. Estos métodos incluyen la escisión, criocauterizado, electrocauterizado, cauterización con láser, LEEP (cuello uterino), y conización cervical. Todos estos métodos pueden tener efectos secundarios, como estenosis (cervical) con una endometriosis severa resultante, insuficiencia cervical con partos prematuros o bebés de bajo peso al nacer y cicatrices y pueden incluir infecciones y hemorragias. Por lo tanto sigue existiendo una necesidad médica de métodos de tratamiento de dicha neoplasia intraepitelial y el TFD ha demostrado ser una alternativa para los pacientes tratados que muestran buenas tasas de respuesta.

En el TFD de la NIC, se han usado tanto el 5-ALA como los ésteres del 5-ALA. K. Bodner et al., *Anticancer Res* 2003; 23 (2C): 1785-1788 usa una solución del 5-ALA (12 % p/v) en el 0,9 % de solución acuosa de NaCl que contiene el 1 % de EDTA (p/v). La solución del 5-ALA se preparó justo antes de la realización del TFD. A. Barnett et al., *Int. J. Cancer*: 103, 829-832 (2003) han usado una solución del 3 % o 5 % (p/p) del 5-ALA en *Intrasite Gel*® que se preparó inmediatamente antes de su uso. *Intrasite Gel* es un hidrogel que comprende el 2,3 % de un polímero de carboximetilcelulosa modificada (CMC) junto con propilenglicol (20 %) como humectante y conservante. P. Hillemanns et al., *Int. J. Cancer*: 81, 34-38 (1999) usó clorhidrato del 5-ALA recién disuelto en solución estéril acuosa del 0,9 % de NaCl a una concentración final del 20 % (p/p) que contiene propilenglicol y se ajustó a pH 5,5 usando NaHCO_3 . P. Soergel et al., *Lasers in Surgery and Medicine* 40:611-615, 2008 usaron éster de hexilo del 5-ALA que se aplicó en una formulación de termogel. Como base termogel, se usó Lutrol F-127, un poloxámero bioadhesivo proporcionado como polvo y el termogel se debía preparar *in situ* mediante la adición de agua estéril. El éster de hexilo del 5-ALA que contiene termogel se tenía que preparar poco antes de su aplicación.

Como se ha visto anteriormente, para el TFD de la NIC se han usado formulaciones del 5-ALA y ésteres del 5-ALA recién preparadas, debido a la estabilidad limitada de estos compuestos y que a su vez limita la vida útil de los productos farmacéuticos en los que están presentes.

Se han adoptado una serie de estrategias diferentes para tratar de superar este problema. Por ejemplo, *Metvix*® que contiene éster de metilo del 5-ALA se almacena en condiciones de frío. *Levulan Kerastick*® que contiene 5-ALA se comercializa como formulación de 2 compartimentos que se usa para preparar una solución inmediatamente antes de su aplicación. *Hexvix*® desarrollado por Photocure ASA (Oslo, Noruega), que comprende éster de hexilo del 5-ALA se encuentra en uso clínico para el diagnóstico fotodinámico (DFD) de cáncer de vejiga y lesiones precancerosas. En el procedimiento de DFD, *Hexvix* se instala dentro de la vejiga en forma de solución acuosa recién preparada *in situ* a partir de una fuente liofilizada del éster de hexilo del 5-ALA y un medio de disolución.

Sin embargo, estas estrategias tienen desventajas. Por ejemplo, no siempre es cómodo transportar y almacenar los medicamentos en condiciones de frío. Por otra parte en general también es preferible proporcionar composiciones farmacéuticas en una forma lista para su uso, ya que son más convenientes para los médicos. La provisión de formas listas para su uso también permite preparar composiciones con una concentración fiable y precisa. Esto es particularmente importante en el tratamiento de la mayoría de enfermedades, como el cáncer, en las que la administración de la dosis correcta y eficiente del agente terapéutico puede ser crítica.

El documento de Estados Unidos 2003/125388 describe una estrategia alternativa para proporcionar formulaciones del 5-ALA estables en las que se disuelve o dispersa 5-ALA o uno de sus derivados en un líquido no acuoso que tiene una constante dieléctrica inferior a 80 a 25 °C y en el que dicho líquido estabiliza el 5-ALA o uno de sus derivados. Se ha planteado la hipótesis de que el uso del líquido no acuoso facilita la formación de la forma enólica

del 5-ALA, que entonces evita su degradación. Sin embargo no se muestran datos de estabilidad. Ejemplos de líquidos no acuosos adecuados mencionados en el documento de Estados Unidos 2003/125388 incluyen glicerol y sus mono-, di- y triésteres con ácidos carboxílicos C₁-C₂₀, propilenglicol, alcoholes, éteres, ésteres, poli(alquilen glicoles), fosfolípidos, DMSO, N-vinilpirrolidona y N,N-dimetilacetamida. Esta composición puede formar parte de un kit para uso terapéutico o diagnóstico. La otra parte del kit es una composición que comprende agua. En este caso las dos partes del kit se mezclan antes de su uso. La estrategia en el documento de Estados Unidos 2003/125388 por lo tanto adolece del mismo inconveniente que el Levulan Kerastick[®] en el sentido de que, en general, es poco deseable proporcionar productos farmacéuticos en una forma que requiera que el médico formule el producto farmacéutico que se administra realmente.

Por lo tanto hay una necesidad de formulaciones alternativas del 5-ALA y ésteres del 5-ALA y, así, de productos farmacéuticos que comprendan 5-ALA y éster del 5-ALA para su uso en el TFD o en el tratamiento de infecciones por VPH del cuello uterino, la vulva, la vagina, el ano y el pene, anomalías celulares en dichos órganos o tejidos, en particular, displasia de cuello uterino, vulvar, vaginal, anal y del pene.

El documento WO 2009/074811 desvela productos farmacéuticos sólidos para su uso en el TFD de cáncer y afecciones no cancerosas como infecciones por VPH en el sistema reproductor femenino, es decir, útero, cuello uterino y vagina. Dichos productos farmacéuticos sólidos pueden ser para la administración en forma de supositorio o supositorio vaginal. El término "sólido" tal como se define en la solicitud se refiere al estado físico de la entidad descrita, es decir, el producto farmacéutico, como un sólido en lugar de un líquido o gas. Los líquidos, soluciones, geles y cremas no están englobados por dicho término. Dichos productos farmacéuticos sólidos pueden estar en forma de cápsulas, pellas, polvos, comprimidos, gránulos, pastillas, supositorios, supositorios vaginales o mini-comprimidos, dichos mini-comprimidos, polvos, gránulos o pellas que además se pueden proporcionar dentro de una cápsula o comprimirse en un comprimido.

Ahora sorprendentemente hemos descubierto formulaciones semisólidas nuevas y alternativas que comprenden 5-ALA o uno de sus derivados (por ejemplo, un éster del ALA) para su uso en el tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas y afecciones no cancerosas en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene, preferentemente para su uso en el TFD de displasia cervical, vulvar, vaginal, anal y del pene e infecciones por VPH del cuello uterino, la vulva, la vagina, el ano y el pene.

Las nuevas formulaciones sólidas son estables a temperatura ambiente, son fáciles de manejar por el personal sanitario y proporcionan una mayor comodidad para los pacientes. Además se pueden aplicar fácilmente en el cuello uterino, vulva, vagina, ano y pene. Por lo tanto superan las desventajas anteriormente mencionadas de la técnica anterior y son capaces de proporcionar una concentración eficaz de 5-ALA o sus derivados en el lugar previsto, y también pueden proporcionar una distribución sustancialmente homogénea (es decir, uniforme) del 5-ALA o uno de sus derivados (por ejemplo, un éster del ALA) en dicho sitio deseado.

Por lo tanto, visto desde un primer aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico semisólido para su uso en el tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas, infecciones o inflamación en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene que consiste en:

- a) un ingrediente activo seleccionado entre un éster del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) uno o más triglicéridos; y
- c) opcionalmente uno o más potenciadores de la viscosidad.

El término "semisólido" se refiere a un estado físico que no es ni sólido ni líquido. Los semisólidos (o cuasi-sólidos) son similares a un sólido en algunos aspectos, por ejemplo, un semisólido puede soportar su propio peso y mantener su forma, pero también comparte algunas propiedades de los líquidos, como la conformidad de la forma a algo al aplicarle presión o la capacidad de fluir bajo presión. Los semisólidos se caracterizan por una estructura tridimensional que es suficiente para impartir al sistema en reposo un carácter similar a un sólido, pero que se descompone y se realinea fácilmente bajo una fuerza aplicada. Los semisólidos tienen una rigidez y una viscosidad intermedia entre un sólido y un líquido.

El término "producto farmacéutico" se refiere a la entidad que se administra realmente a un sujeto, por ejemplo un animal humano o no humano, preferentemente un ser humano.

Los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención son cremas, ungüentos, pastas y geles para su aplicación tópica a la piel y a las membranas mucosas.

Las cremas son sistemas de emulsión semisólidos con un aspecto opaco. Su consistencia y propiedades reológicas dependen de si la emulsión es aceite en agua o agua en aceite y de la naturaleza del sólido en la fase interna. Los ungüentos están compuestos principalmente de hidrocarburos fluidos en masa en una matriz de hidrocarburos sólidos de mayor punto de fusión. Las pastas son básicamente ungüentos en los que se han añadido un alto porcentaje de sólidos insolubles. Los geles son sistemas semisólidos en los que una fase líquida se ve limitada dentro de una matriz polimérica tridimensional en la que se ha introducido un alto grado de reticulación física.

El término "afección precancerosa" se refiere a una enfermedad, síndrome, o hallazgo que, si no se trata, puede dar lugar a cáncer, por ejemplo, displasia y neoplasia.

5 El término "infecciones" incluye infecciones tales como infecciones víricas, bacterianas o fúngicas, preferentemente infección por VPH.

El término "sistema reproductor femenino" significa el útero, el cuello uterino, la vagina y la vulva, preferentemente el cuello uterino, la vagina y la vulva.

10 El término "ingrediente activo" se refiere a ésteres del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término "5-ALA" indica el ácido 5-aminolevulínico, es decir, ácido 5-amino-4-oxo-pentanoico.

15 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es adecuada para su utilización en el producto farmacéutico semisólido y que cumple con los requisitos relacionados, por ejemplo, con la seguridad, la biodisponibilidad y la tolerabilidad (véase, por ejemplo, P.H. Stahl et al. (Eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Editorial Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002)

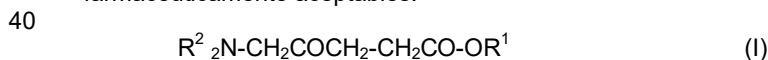
20 En una realización preferida, los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención son para su uso en el tratamiento fotodinámico de displasia del cuello uterino, vaginal, vulvar, anal y del pene e infecciones por VPH del cuello uterino, vagina, vulva, ano y pene.

25 El uso del 5-ALA y sus derivados, por ejemplo, ésteres del 5-ALA en el TFD y DFD es bien conocido en la bibliografía científica y de patentes, véase, por ejemplo, el documento WO 2006/051269, el documento WO 2005/092838, el documento WO 03/011265, el documento WO 02/09690, el documento WO 02/10120, el documento WO 2003/041673 y la patente de Estados Unidos 6.034.267. Los ésteres del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para su uso en los métodos descritos en este documento.

30 La síntesis del 5-ALA es conocida en la técnica. Además, el 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Sigma Aldrich.

35 En la invención se usan compuestos en los que el grupo 5-amino está no sustituido, es decir, ésteres del 5-ALA. Dichos compuestos son conocidos en general y se describen en la bibliografía; véase, por ejemplo, el documento WO 96/28412 y el documento WO 02/10120 de Photocure ASA.

Los ésteres del 5-ALA con alcoholes sustituidos o no sustituidos, es decir, ésteres de alquilo y ésteres de alquilo sustituidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son derivados del 5-ALA especialmente preferidos para su uso en la invención. Ejemplos de dichos compuestos incluyen los de la fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que

45 R^1 representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido; y
 R^2 representa un átomo de hidrógeno.

50 Tal como se usa en este documento, el término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, incluye cualquier grupo hidrocarbonado alifático saturado o insaturado, de cadena larga o corta, cíclico, lineal o ramificado. Los grupos alquilo insaturados pueden estar mono o poliinsaturados e incluyen tanto grupos alquilo como alqueno. A menos que se indique lo contrario, dichos grupos alquilo pueden contener hasta 40 átomos de carbono. Sin embargo, se prefieren los grupos alquilo que contienen hasta 30 átomos de carbono, preferentemente hasta 10, en particular preferentemente hasta 8, en especial preferentemente hasta 6 átomos de carbono.

55 En los compuestos de fórmula I, los grupos R^1 son grupos alquilo sustituidos o no sustituidos. Si R^1 es un grupo alquilo sustituido, uno o más sustituyentes están unidos al grupo alquilo y/o interrumpen el grupo alquilo. Los sustituyentes adecuados que están unidos al grupo alquilo son los seleccionados entre hidroxilo, alcoxi, aciloxi, alcocarboniloxi, amino, arilo, nitro, oxo, fluoro, $-SR_3$, $-NR_3$ y $-PR_3$, en las que R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} . Los sustituyentes adecuados que interrumpen el grupo alquilo son los seleccionados entre $-O-$, $-NR_3-$, $-S-$ o $-PR_3-$.

60 En una realización preferida, R^1 es un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes arilo, es decir, grupos arilo, preferentemente sustituidos con un grupo arilo.

65 Tal como se usa en este documento, el término "grupo arilo" indica un grupo aromático que puede o puede no contener heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Se prefieren los grupos arilo que no contienen

heteroátomos. Los grupos arilo preferidos comprenden hasta 20 átomos de carbono, más preferentemente hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo, 10 o 6 átomos de carbono. Las realizaciones preferidas de grupos arilo son fenilo y naftilo, especialmente fenilo. Además, el grupo arilo opcionalmente puede estar sustituido por uno o más, más preferentemente uno o dos sustituyentes. Preferentemente, el grupo arilo está sustituido en posición meta o para, lo más preferentemente en posición para. Los sustituyentes adecuados incluyen haloalquilo, por ejemplo trifluorometilo, grupos alcoxi, preferentemente alcoxi que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, halo, por ejemplo yodo, bromo, cloro o flúor, preferentemente cloro y flúor, nitro y alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₄. Los grupos alquilo C₁₋₆ preferidos incluyen metilo, isopropilo y t-butilo, especialmente metilo. Los sustituyentes arilo particularmente preferidos son cloro y nitro. Sin embargo, aún más preferentemente el grupo arilo está no sustituido.

Dichos grupos R¹ sustituidos con arilo preferidos son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-[t-butil] bencilo, 4-[trifluorometil] bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-[di-cloro] bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2-feniletilo, 4-fenilbutilo, 3-piridinil-metilo, 4-difenil-metilo y bencil-5-[(1-acetiloxietoxi)carbonilo]. Dichos grupos R¹ más preferidos son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo y 4-clorobencilo. El más preferido es bencilo.

Si R¹ es un grupo alquilo sustituido, se prefieren uno o más sustituyentes oxo. Preferentemente, dichos grupos son grupos alquilo C₄₋₁₂ de cadena lineal que están sustituidos por uno o más grupos oxo, preferentemente por uno a cinco grupos oxo. Los grupos oxo preferentemente están presentes en el grupo alquilo sustituido en un orden alternante, es decir, dando como resultado sustituyentes cortos de polietilenglicol. Los ejemplos preferidos de dichos grupos incluyen 3,6-dioxa-1-octilo y 3,6,9-trioxa-1-decilo.

Si R¹ es un grupo alquilo no sustituido, se prefieren grupos R¹ que son grupos alquilo saturados de cadena lineal o ramificada. Si R¹ es un grupo alquilo saturado de cadena lineal, se prefiere un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal. Los ejemplos representativos de grupos alquilo de cadena lineal adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-octilo. Es particularmente preferido el grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal, y más particularmente preferidos son metilo y n-hexilo. Si R¹ es un grupo alquilo saturado ramificado, dichos grupos alquilo ramificados preferentemente consisten en una ramificación de 4 a 8, preferentemente de 5 a 8 átomos de carbono de cadena lineal y dicha ramificación está ramificada con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, preferentemente grupos alquilo C₁₋₂. Ejemplos de dichos grupos alquilo saturados ramificados incluyen 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 3,3-dimetil-1-butilo.

En los compuestos de fórmula I, cada R² representa un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se usan en el producto farmacéutico semisólido de la invención, en la que R¹ es metilo o hexilo, más preferentemente n-hexilo y los dos R² representan hidrógeno, es decir éster de metilo del 5-ALA, éster de hexilo del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente las sales de HCl. El compuesto preferido para su uso en el producto farmacéutico semisólido de la invención es éster de hexilo del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente la sal de HCl o sales del ácido sulfónico o derivados de sales del ácido sulfónico.

Los ésteres del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento convencional disponible en la técnica, por ejemplo como se describe en el documento WO 96/28412 y el documento WO 02/10120. Brevemente, se pueden preparar ésteres del 5-ALA por reacción del 5-ALA con el alcohol apropiado en presencia de un catalizador, por ejemplo un ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables de los ésteres del 5-ALA se pueden preparar como se ha descrito anteriormente, por reacción de una sal del 5-ALA farmacéuticamente aceptable, por ejemplo clorhidrato del 5-ALA con el alcohol apropiado. Como alternativa, los compuestos para su uso en la invención como el éster de metilo del 5-ALA o éster de hexilo del 5-ALA pueden estar disponibles en el mercado, por ejemplo en Photocure ASA, Noruega.

Los ésteres del 5-ALA para su uso en la invención pueden estar en forma de amina libre, es decir, -NH₂, o, preferentemente, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dichas sales preferentemente son sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfónico y derivados del ácido sulfónico, estos últimos se describen en el documento WO 2005/092838 de Photocure ASA. Un ácido preferido es el ácido clorhídrico, HCl, ácido sulfónico y derivados del ácido sulfónico. Los procedimientos para la formación de sales son convencionales en la técnica.

Por lo tanto, la invención proporciona un producto farmacéutico semisólido para su uso en el tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas, infecciones o inflamación en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene que consiste en:

- a) un éster del 5-ALA o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) uno o más triglicéridos; y
- c) opcionalmente uno o más potenciadores de la viscosidad.

En una realización preferida, dicho éster del 5-ALA es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R^1 representa un grupo alquilo no sustituido, preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado no sustituido, más preferentemente un grupo alquilo C_{1-10} de cadena lineal saturado no sustituido. Más preferentemente, dicho éster del 5-ALA es éster de hexilo del 5-ALA y en una realización preferida adicional, dicha sal farmacéuticamente aceptable del éster de hexilo del 5-ALA es la sal de HCl o una sal del ácido sulfónico o una sal de derivado del ácido sulfónico, tal como mesilato, tosilato o napsilato.

Los compuestos a) descritos anteriormente se pueden usar para la fabricación del producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención de cualquier manera convencional. La concentración deseada del éster del 5-ALA en los productos farmacéuticos de la invención variará dependiendo de varios factores, incluyendo la naturaleza del compuesto, la naturaleza y la forma del producto en que se presenta este y el sitio y modo de administración previstos. En general, sin embargo, la concentración del éster del 5-ALA o sus sales farmacéuticamente aceptables convenientemente está en el intervalo del 0,25 al 50 %, preferentemente del 0,5 al 30 %, por ejemplo del 0,5 al 15 %, preferentemente del 1 al 10 % y más preferentemente del 1 al 7 % en peso del peso total del producto farmacéutico semisólido.

Los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención comprenden uno o más compuestos b), uno o más triglicéridos (triacilglicerol). Un triglicérido está compuesto de una molécula de glicerol y 3 moléculas de ácidos grasos. Los 3 ácidos grasos pueden ser ácidos grasos iguales o diferentes. Los compuestos b) son los vehículos y/o portadores.

Los triglicéridos usados en la invención son líquidos o semisólidos a temperatura ambiente, es decir, a temperaturas de 18 °C aproximadamente a 25 °C aproximadamente. Si los triglicéridos son líquidos a temperatura ambiente, se prefiere añadir uno o más potenciadores de la viscosidad c) para obtener un producto semisólido. Si los triglicéridos son semisólidos a temperatura ambiente, se puede o se puede no añadir uno o más potenciadores de la viscosidad c).

Además, los triglicéridos deben ser compuestos inertes, es decir, compuestos que no reaccionan con el ingrediente activo a) o que promueven la degradación del ingrediente activo.

Los triglicéridos pueden ser sintéticos, semisintéticos o de origen animal y/o vegetal. Los triglicéridos pueden ser triglicéridos puros/aislados o parte de una mezcla, como una mezcla de triglicéridos, monoglicéridos y/o diglicéridos y/o ácidos grasos libres y/o lípidos insaponificables. Dichas mezclas normalmente se encuentran en aceites comestibles de origen animal y/o vegetal. Si los triglicéridos son parte de una mezcla, preferentemente constituyen la mayor parte de dicha mezcla. A continuación, dichas mezclas también se denominan "triglicéridos".

Dado que los triglicéridos se usan en el producto farmacéutico de acuerdo con la invención, que es para su uso en un animal humano o no humano, deben ser de calidad farmacéutica y cumplir con los requisitos y normas para dichos productos con respecto a la aceptación, tolerabilidad y seguridad fisiológicas.

El término "uno o más triglicéridos" significa que el producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención contiene un triglicérido o varios triglicéridos diferentes. A modo de ejemplo, el producto farmacéutico semisólido puede contener tricaprilina (triglicérido del ácido caprílico) o tricaprilina y triglicérido caprílico/cáprico. Además, a modo de ejemplo el producto farmacéutico semisólido puede contener aceite de soja, que es una mezcla de triglicéridos de ácido alfa-linolénico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido esteárico y ácido palmítico.

Los triglicéridos líquidos preferidos se seleccionan entre aceites comestibles de origen animal y/o vegetal y/o sus fracciones, tales como aceite de soja, aceite de semilla de palma, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de almendras, aceite de cártamo, aceite de cacahuete, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de ricino o aceite de pino. Otros ejemplos de triglicéridos líquidos incluyen triglicéridos hidrogenados o preferentemente triglicéridos parcialmente hidrogenados seleccionados entre aceite de soja, aceite de colza, aceite de girasol, y aceite de coco parcial o totalmente hidrogenados, y sus fracciones. El aceite de triglicéridos líquidos puede ser sintético o semisintético, tales como triglicéridos de cadena media (TCM).

Los triglicéridos semisólidos preferidos se seleccionan entre grasas comestibles semisólidas de origen animal y/o vegetal y/o sus fracciones, tales como aceite de palma, aceite de semilla de algodón o manteca de cerdo. Otros ejemplos de triglicéridos semisólidos incluyen triglicéridos hidrogenados o parcialmente hidrogenados seleccionados entre aceite de soja, aceite de colza, aceite de girasol, y aceite de coco parcial o totalmente hidrogenados, y sus fracciones.

En una realización preferida, el triglicérido es un triglicérido de glicerol y 3 ácidos grasos C_2 - C_{22} iguales o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos C_4 - C_{18} iguales o diferentes, incluso más preferentemente 3 ácidos grasos C_6 - C_{18} iguales o diferentes y, lo más preferentemente, 3 ácidos grasos C_6 - C_{12} iguales o diferentes. En una realización más preferida, el triglicérido es un triglicérido de glicerol y 3 ácidos grasos C_2 - C_{22} iguales, más preferentemente 3 ácidos grasos C_4 - C_{18} iguales, incluso más preferentemente 3 ácidos grasos C_6 - C_{18} iguales y, lo más preferentemente, 3 ácidos grasos C_6 - C_{12} iguales.

Los triglicéridos más preferidos son tricaprilina, tricaproína, triheptanoína, triglicérido caprílico/cáprico y triglicérido caprílico/cáprico/linoleico y triglicérido caprílico/cáprico/succínico. Algunos de estos triglicéridos se comercializan con el nombre de "Miglyol[®]", por ejemplo, con Miglyol 812 que es triglicérido caprílico/cáprico, Miglyol 818 que es triglicérido caprílico/cáprico/linoleico y Miglyol 808 que es tricaprilina. Un fabricante de este tipo de triglicéridos es,

En una realización preferida, el producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención comprende como compuesto b) uno o más triglicéridos seleccionados entre tricaprilina, tricaproína, triheptanoína, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico y triglicérido caprílico/cáprico/succínico.

Los triglicéridos usados en la invención se pueden preparar utilizando procesos y procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica, aunque muchos están disponibles en el mercado en varios fabricantes, tales como Sasol, Croda, Gattefossé y otros.

Los compuestos b) son vehículos o portadores en los productos farmacéuticos semisólidos de la invención y por lo tanto están presentes a concentraciones relativamente altas. La concentración de los compuestos b) convenientemente está en el intervalo del 50 al 98 % aproximadamente, preferentemente del 60 al 96 % y más preferentemente del 65 al 94 % en peso del peso total del producto farmacéutico semisólido. Si el compuesto c) no está presente, la concentración de compuestos b) convenientemente está en el intervalo del 50 al 99,75 % aproximadamente, preferentemente del 70 al 99,5 %, por ejemplo del 85 al 99,5 %, más preferentemente del 90 al 99 % y, lo más preferentemente, del 93 al 99 %.

Los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención opcionalmente además comprenden uno o más compuestos c), es decir, uno o más potenciadores de la viscosidad.

El término "potenciador de la viscosidad" se refiere a un compuesto que espesa o endurece una mezcla de compuestos b) y el ingrediente activo a). Si se usa un compuesto líquido b), una mezcla del compuesto b) y el ingrediente activo a) será un líquido, por ejemplo una solución o una suspensión, y añadiendo uno o más compuestos c), la mezcla se convertirá en semisólida.

En general, se puede usar cualquier potenciador de la viscosidad que – al añadirlo a una mezcla de compuestos b) y el ingrediente activo a) – resulte en dicha mezcla que se convierte en un semisólido. Además, el potenciador de la viscosidad debe ser un compuesto inerte, es decir, un compuesto que no reacciona con el ingrediente activo o que no promueve la degradación del ingrediente activo. Por lo general, el potenciador de la viscosidad se selecciona en función de la naturaleza del ingrediente activo y la naturaleza del compuesto b), es decir, el portador o vehículo de triglicéridos.

El término "uno o más potenciadores de la viscosidad" significa que el producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención puede contener uno o varios potenciadores de la viscosidad diferentes. A modo de ejemplo, el producto farmacéutico semisólido puede contener alcohol estearílico o ácido esteárico. Además, a modo de ejemplo el producto farmacéutico semisólido puede contener alcohol cetosteárico, que es una mezcla de alcoholes grasos, que consiste predominantemente en alcoholes cetílico y estearílico o puede contener alcohol estearílico y ácido esteárico.

Ejemplos de potenciadores de la viscosidad son la celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), polímeros sintéticos como ácido poliacrílico (carbómero), polietilenglicoles, gomas vegetales como goma guar, goma arábiga o tragacanto, almidón y derivados de almidón, carragenina, agar, gelatina, cera y sólidos céreos.

En una realización más preferida, el potenciador de la viscosidad es un compuesto hidrófobo, más preferentemente una cera o un sólido céreo, lo más preferentemente un alcohol graso sólido o un ácido graso sólido. En una realización más preferida, dicha cera o sólido céreo tiene un punto de fusión entre 45 °C y 75 °C aproximadamente. Ejemplos preferidos de dichos potenciadores de la viscosidad son cera de abejas, cera amarilla, cera blanca de abejas, cera de carnauba, cera de ricino, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico (alcohol cetearílico), alcohol araquidílico, alcohol behenílico, ácido palmítico o ácido esteárico.

Algunos de los potenciadores de la viscosidad mencionados tales como ciertos alcoholes grasos también presentan propiedades emulsionantes.

Los potenciadores de la viscosidad mencionados anteriormente son compuestos disponibles en el mercado y son fabricados y suministrados por varios proveedores, por ejemplo, Sasol (Witten, Alemania) International Specialty Products (Nueva Jersey, EE.UU.), BASF (Ludwigshafen, Alemania), Croda (EE.UU.).

El potenciador de la viscosidad está presente en una cantidad que es necesaria para obtener un producto semisólido. La cantidad real dependerá de la naturaleza de la mezcla del ingrediente activo a) y el uno o más triglicéridos b), por ejemplo, su viscosidad y también de la naturaleza de los uno o más potenciadores de la

viscosidad. Si se usan uno o más triglicéridos semisólidos en la fabricación del producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención, la adición de un potenciador de la viscosidad puede no ser necesaria en absoluto. La cantidad y la naturaleza de los uno o más potenciadores de la viscosidad afecta al punto de gota del producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención, un punto de gota por encima de la temperatura corporal limitaría la difusión del producto a la superficie del tejido o órgano a tratar y por lo tanto tendría un impacto negativo en la biodisponibilidad del ingrediente activo. Si el producto farmacéutico semisólido es para su uso en seres humanos, el punto de gota del producto preferentemente está en el intervalo del 28 a 43 °C, más preferentemente en el intervalo del 41 a 32 °C. El punto de gota se define y se determina como se describe en la Farmacopea Europea 6.0 sección 2.2.17: el punto de gota es la temperatura a la que cae de una taza la primera gota de sustancia de fusión a examen en condiciones definidas.

En una realización preferida, el producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención comprende uno o más triglicéridos líquidos y hay presentes uno o más potenciadores de la viscosidad. En una realización más preferida, dicho uno o más triglicéridos líquidos son triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos C₂-C₂₂ iguales o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos C₄-C₁₈ iguales o diferentes, incluso más preferentemente 3 ácidos grasos C₆-C₁₈ iguales o diferentes y, lo más preferentemente, 3 ácidos grasos C₆-C₁₂ iguales o diferentes. En una realización más preferida, el triglicérido es un triglicérido de glicerol y 3 ácidos grasos C₂-C₂₂ iguales, más preferentemente 3 ácidos grasos C₄-C₁₈ iguales, incluso más preferentemente 3 ácidos grasos C₆-C₁₈ iguales y, lo más preferentemente, 3 ácidos grasos C₆-C₁₂ iguales. En otra realización más preferida, el producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención comprende dicho uno o más triglicéridos líquidos y uno o más potenciadores de la viscosidad anteriormente mencionados seleccionados entre una cera o un sólido céreo, seleccionados más preferentemente entre un alcohol graso sólido o un ácido graso sólido.

En general, si hay presentes uno o más potenciadores de la viscosidad en el producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención, están presentes en una cantidad del 0,5 al 40 % aproximadamente, preferentemente del 1 al 30 % en peso del peso total del producto farmacéutico semisólido.

Los productos farmacéuticos semisólidos de la invención se formulan como una crema, un ungüento, una pasta o un gel. Se pueden usar métodos convencionales y conocidos para preparar dichas cremas, ungüentos, pastas y geles. La mezcla de los compuestos a) y b) y opcionalmente c) se puede promover por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo agitación, opcionalmente junto con el calentamiento de la mezcla. En general, el compuesto c), si están presentes, y el uno o más triglicéridos se mezclan durante la agitación y opcionalmente se calientan hasta que se consigue una mezcla homogénea, preferentemente fluida. Si se calienta la mezcla, la temperatura se reduce mientras se agita y se añade el ingrediente activo a) durante el enfriamiento y la agitación a una temperatura de 40 °C aproximadamente o inferior. La agitación del producto final se continúa hasta que se alcanza la temperatura ambiente.

Una ventaja de los productos farmacéuticos semisólidos de la invención es que son estables. En particular, los ingredientes activos presentes en los productos farmacéuticos de la invención no son propensos a la degradación y/o descomposición. Como resultado, los productos farmacéuticos, por ejemplo, se pueden almacenar a o por debajo de la temperatura ambiente y la humedad ambiente, preferentemente a temperatura ambiente y humedad ambiente durante al menos 6 meses, más preferentemente al menos 12 meses, todavía más preferentemente al menos 24 meses o superior, por ejemplo, hasta 36 meses.

Los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención preferentemente son viscosos o tienen un cierto carácter viscoso a la temperatura corporal del paciente. Esto hace que el producto sea fácil de manipular, por ejemplo, el producto se puede administrar fácilmente al sistema reproductor femenino, el ano o el pene sin convertirse inmediatamente en poco viscoso o líquido tras el aumento de la temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura corporal. Se asegura además que el producto farmacéutico permanezca en el sitio de administración, es decir, en la superficie del útero, cuello uterino, vagina, vulva, ano o pene.

En una realización, la viscosidad del producto farmacéutico a la temperatura corporal del paciente es tal que no se necesitan medios adicionales como supositorios vaginales, diafragmas, capuchones, tapones, vendajes o parches adhesivos para mantener el producto en el sitio de administración durante el tiempo deseado. Se prefiere esta modalidad si el producto es administrado por un médico, por ejemplo, un ginecólogo o andrólogo, o una enfermera y el paciente preferentemente se encuentra bajo observación de una enfermera, médico u otro personal sanitario durante la incubación, es decir, el período de tiempo entre la administración y el tratamiento con luz.

En otra realización, la viscosidad del producto farmacéutico a temperatura ambiente es tal que se prefiere aplicarlo a supositorios vaginales, diafragmas, capuchones, vendas o parches adhesivos que se colocan en el sitio de tratamiento que garantiza que el producto se mantiene en estos sitios de administración.

En una realización preferida, los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención son para su uso en el tratamiento fotodinámico de displasia e infecciones por VPH en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene, más preferentemente de displasia de endometrio, cervical, vaginal, vulvar, anal y del pene e infecciones por VPH del útero, el cuello uterino, la vagina, la vulva, el ano y el pene. En una realización más preferida, los productos

farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención son para su uso en el tratamiento fotodinámico de displasia de endometrio, cervical, vaginal y vulvar e infecciones por VPH en el útero, el cuello uterino, la vagina y la vulva. En una realización más preferida, los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención son para su uso en el tratamiento fotodinámico de displasia cervical y vaginal e infecciones por VPH del cuello uterino y la vagina.

En dichas realizaciones más preferidas, se prefiere usar un dispositivo que esté adaptado para recibir una cantidad eficaz, es decir, una dosis de productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención. El dispositivo preferido se conforma al cuerpo para permitir la inserción completa y segura en la vagina. El dispositivo preferido comprende, además, medios de irradiación, es decir, una fuente de luz, que es adecuada para irradiar luz adecuada para la fotoactivación, es decir, para conseguir el efecto fotodinámico deseado. En una realización preferida, dicho dispositivo se inserta por un médico o enfermera en la vagina y se coloca en el lugar deseado (la vagina, el cuello uterino) donde permanece durante la incubación y el tratamiento fotodinámico. Un temporizador puede ser parte de dicho dispositivo preferido, que, después de su activación antes de insertar el dispositivo, garantiza que se inicie la irradiación después del periodo de incubación deseado y continúa durante un periodo determinado de tratamiento de luz. En una realización más preferida, el dispositivo es desechable y adaptado para su retirada por el paciente sin necesidad de tener que volver a ver a su médico. Dichos dispositivos, por ejemplo capuchones o dispositivos en forma de varilla, se describen en la publicación internacional de patente con el número WO 2010/078929 por Photocure ASA y se usan preferentemente en combinación con los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención.

Después de la administración del producto farmacéutico en el sitio a tratar, dicho sitio queda expuesto a la luz para lograr la fotoactivación y tratamiento fotodinámico deseados. La duración del periodo de tiempo entre la administración y la exposición a la luz (tiempo de incubación) dependerá de la naturaleza del ingrediente activo y la naturaleza del producto farmacéutico. En general, es necesario que el ingrediente activo dentro de dicho producto farmacéutico se convierta en un fotosensibilizador y alcance una concentración tisular eficaz en el sitio de tratamiento antes de su fotoactivación. El tiempo de incubación es de 30 min a 10 horas aproximadamente, preferentemente de 1 hora a 7 horas, por ejemplo de 3 horas a 5 horas.

La irradiación en general se aplicará durante un tiempo corto con una alta intensidad de luz, es decir, una alta tasa de fluencia o durante un periodo más prolongado con una baja intensidad de luz, es decir, baja tasa de fluencia. Se prefiere esto último para un procedimiento de TFD en el que el producto farmacéutico semisólido se aplica a supositorios vaginales, diafragmas, capuchones, vendajes o parches adhesivos, por ejemplo, a un dispositivo como se describe en la publicación internacional de patente con el número WO 2010/078929. Si se trata por ejemplo, cáncer, afecciones precancerosas, infección o inflamación en el sistema reproductor femenino, se puede llenar un dispositivo de este tipo, por ejemplo, un capuchón, con el producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención que se coloca en el lugar de tratamiento, por ejemplo, el cuello uterino. El dispositivo apenas se percibe por el paciente, ya que está completamente insertado en el cuerpo. Después de un tiempo de incubación para permitir la acumulación de protoporfirina, el dispositivo empezará automáticamente a emitir radiación. Una vez más, puesto que la paciente apenas nota el dispositivo, el tratamiento con luz se puede llevar a cabo a una tasa de fluencia baja durante un periodo de tiempo más prolongado, por ejemplo a una tasa de fluencia de 1 a 10 mW/cm² durante un periodo de tiempo de varias horas. Esto es beneficioso tanto en términos de reducción de la incomodidad para la paciente como de la eficacia del tratamiento.

En general, las fuentes de luz adecuadas son los láseres, lámparas y preferentemente lámparas LED. El consumo de energía por unidad de tiempo de la lámpara o el sistema de láser debe ser tal que el calentamiento del tejido no produzca incomodidad o daño para la paciente. La irradiación en general se aplicará a un nivel de dosis de 10 a 200 julios/cm², por ejemplo a 50 julios/cm². Por consiguiente, la lámpara o el sistema de láser está dispuesto preferentemente para proporcionar, durante su funcionamiento, una intensidad de luz en el intervalo del 0,5 a 100 mW/cm², y, lo más preferentemente, en el intervalo del 1 a 10 mW/cm².

La longitud de onda de la luz usada para la irradiación se puede seleccionar para conseguir un efecto fotodinámico eficaz. Se ha comprobado que la luz que tiene longitudes de onda de entre 300 a 800 nm, por ejemplo, en el intervalo del 400 a 700 nm es particularmente eficaz. Puede ser particularmente importante incluir las longitudes de onda de 630 y 690 nm. La luz roja (600-670 nm) es particularmente preferida, ya que se sabe que la luz de esta longitud de onda penetra bien en el tejido. Por lo tanto, preferentemente la lámpara o láser emite, durante su uso, luz que tiene longitudes de onda de entre 630-690 nm. En algunas realizaciones, el sistema de láser o lámpara comprende filtros para asegurar que solo se emita luz dentro de un cierto intervalo de longitudes de onda, tales como las mencionadas anteriormente. Como alternativa, la superficie de tratamiento de un dispositivo como se ha mencionado anteriormente se puede diseñar de tal manera que solo se transmita la luz que tiene estas longitudes de onda preferidas.

Se puede usar una sola irradiación o, como alternativa, se administra una luz dividida en una serie de fracciones, por ejemplo, se pueden usar de unos pocos a varios minutos entre irradiaciones. También se pueden aplicar varias irradiaciones, pero no se prefieren.

El tratamiento del paciente se lleva a cabo preferentemente con una dosis única del producto farmacéutico semisólido. Sin embargo, si el tratamiento no fuera completo, se puede repetir.

Los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención se pueden proporcionar por separado (por ejemplo en un tubo o frasco) o ya contenidos en un sistema de administración de fármacos, por ejemplo, supositorios vaginales, diafragmas, capuchones, vendajes o parches adhesivos o un dispositivo, por ejemplo, un capuchón, como se describe en la publicación internacional de patente con el número WO 2010/078929. Como alternativa, los productos farmacéuticos semisólidos de acuerdo con la invención se pueden proporcionar en forma de kit que comprende el producto farmacéutico y un sistema de administración de fármacos.

Los productos farmacéuticos semisólidos y el método para el tratamiento fotodinámico desvelados se pueden combinar con otros procedimientos terapéuticos, por ejemplo la administración de otros fármacos terapéuticos. Estos fármacos terapéuticos se pueden administrar al paciente antes, junto con o después de los productos farmacéuticos semisólidos. Otras vías de administración pueden ser por vía oral, intravascular o dérmica. Lo típico de dichos fármacos incluyen hormonas, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes contra el cáncer o la combinación de dichos fármacos.

En este documento también se desvela un método de tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas, infecciones o inflamación en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene, método que comprende las etapas de:

- (a) administrar a un sujeto, preferentemente un sujeto humano un producto farmacéutico semisólido o una Composición semisólida de acuerdo con la invención;
- (b) esperar durante un periodo de tiempo necesario para que el ingrediente activo dentro de dicho producto farmacéutico se convierta en un fotosensibilizador y lograr una concentración tisular eficaz en el sitio deseado; y
- (c) fotoactivar el fotosensibilizador.

En un aspecto adicional la invención proporciona un producto farmacéutico semisólido o una composición semisólida contenidos en un sistema de administración de fármacos para su uso en el tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas, infecciones o inflamación en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene que consiste en:

- a) un ingrediente activo seleccionado entre un éster del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) uno o más triglicéridos; y
- c) opcionalmente uno o más potenciadores de la viscosidad.

En una realización preferida, dicho sistema de administración de fármacos se selecciona entre supositorios vaginales, diafragmas, capuchones, vendas o parches adhesivos o un dispositivo, por ejemplo un capuchón, como se describe en la publicación internacional de patente con el número WO 2010/078929.

En un aspecto adicional la invención proporciona un kit que comprende

- (i) un producto farmacéutico semisólido o una composición semisólida para su uso en el tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas, infecciones o inflamación en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene que consiste en:

- a) un ingrediente activo seleccionado entre un éster del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) uno o más triglicéridos; y
- c) opcionalmente uno o más potenciadores de la viscosidad; y

- (ii) un dispositivo de administración de fármacos.

En una realización preferida, dicho dispositivo de administración de fármacos se selecciona entre supositorios vaginales, diafragmas, capuchones, vendas o parches adhesivos o un dispositivo, por ejemplo un capuchón, como se describe en la publicación internacional de patente con el número WO 2010/078929.

Algunos de los productos farmacéuticos semisólidos son nuevas composiciones y por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones semisólidas que consiste en:

- a) un ingrediente activo seleccionado entre un éster del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) uno o más triglicéridos; y
- c) opcionalmente uno o más potenciadores de la viscosidad.

Las formas de realización preferidas de las composiciones semisólidas son iguales a las realizaciones preferidas de los productos farmacéuticos semisólidos descritos anteriormente, es decir, anteriormente también se han descrito los compuestos preferidos a), b) y opcionalmente c) y sus combinaciones preferidas.

Preferentemente, las composiciones semisólidas de acuerdo con la invención son aquellas en las que el uno o más triglicéridos es un triglicérido líquido, preferentemente seleccionado entre triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos C₂-C₂₂ iguales o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos C₄-C₁₈ iguales o diferentes, incluso más preferentemente 3 ácidos grasos C₆-C₁₈ iguales o diferentes y, lo más preferentemente, 3 ácidos grasos C₆-C₁₂ iguales o diferentes y hay presentes uno o más potenciadores de la viscosidad. En una realización más preferida, dicho uno o más potenciadores de la viscosidad se seleccionan entre una cera o un sólido céreo y más preferentemente se seleccionan entre un alcohol graso sólido o un ácido graso sólido.

Las composiciones semisólidas de acuerdo con la invención consisten en:

- a) del 0,25 al 50 %, preferentemente del 0,5 al 30 %, por ejemplo del 0,5 al 15 %, preferentemente del 1 al 10 % y más preferentemente del 1 al 7 % en peso del peso total de la composición semisólida, y, si el compuesto c) no está presente
- b) del 50 al 99,75 %, preferentemente del 70 al 99,5 %, por ejemplo del 85 al 99,5 %, más preferentemente del 90 al 99 % y, lo más preferentemente, del 93 al 99 % en peso del peso total de la composición semisólida.

Si el compuesto c) está presente, la concentración de compuestos b) se encuentra convenientemente en el intervalo del 50 al 98 % aproximadamente, preferentemente del 60 al 96 % y más preferentemente del 65 al 94 % en peso del peso total de la composición semisólida.

En un aspecto adicional, la invención proporciona la composición semisólida de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención proporciona la composición semisólida de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento fotodinámico de displasia e infecciones por VPH en el sistema reproductor femenino, el ano y el pene, más preferentemente de displasia de endometrio, cervical, vaginal, vulvar, anal y del pene e infecciones por VPH del útero, el cuello uterino, la vagina, la vulva, el ano y el pene. En una realización más preferida, las composiciones semisólidas de acuerdo con la invención son para su uso en el tratamiento fotodinámico de displasia de endometrio, cervical, vaginal y vulvar e infecciones por VPH en el útero, el cuello uterino, la vagina y la vulva. En una realización más preferida, las composiciones semisólidas de acuerdo con la invención son para su uso en el tratamiento fotodinámico de displasia cervical y vaginal e infecciones por VPH del cuello uterino y la vagina.

Descripción de las figuras:

La Fig. 1 muestra la fluorescencia con el tiempo causada por la acumulación de porfirina en el tejido del sujeto 1 (▲) y el sujeto 2 (■) después de la administración de un producto farmacéutico sólido que no está englobado por la invención.

La Fig. 2 muestra la fluorescencia con el tiempo causada por la acumulación de porfirina en el tejido del sujeto 1 (▲) y el sujeto 2 (■) después de la administración de un producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

Ejemplo 1: Composiciones semisólidas

Se prepararon composiciones semisólidas como sigue: triglicérido cáprico/caprílico (Miglyol[®] 812, Sasol, Witten) y los compuestos c) a h), si están presentes, se mezclaron durante la agitación con un agitador suspendido (IKA RW 20n, IKA Werke, Alemania) a una velocidad de agitación de 240 rpm y calentamiento a 50 °C aproximadamente hasta que se consiguió un fluido homogéneo. La temperatura se dejó disminuir a 40 °C aproximadamente mientras se agita, y se añadió clorhidrato del éster del ácido n-hexil aminolevulínico (HAL) (HCl de HAL, Photocure, Noruega). La mezcla se homogeneizó a 17.500 rpm durante 1,5 min para su mezcla óptima. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente (21 °C aproximadamente) con agitación adicional. La agitación se continuó manualmente con una espátula en caso de que la mezcla se volviese demasiado viscosa para su agitación por el agitador suspendido.

Se determinó el punto de gota de los productos preparados como se describe en la Farmacopea Europea 6.0 sección 2.2.17. Los números en las tablas siguientes representan el % en peso del producto total.

En las composiciones se usan los siguientes compuestos:

- a) HCl de HAL: ingrediente activo
- b) triglicérido caprílico/cáprico: triglicérido
- c) ácido esteárico (Mallinckrodt), alcohol cetoestearílico (Cognis): potenciador de la viscosidad
- d) polisorbato 80 (Croda), polisorbato 60 (Croda), estearato de sorbitán (Uniqema), trioleato de sorbitán (ICI): emulsionante
- e) dimeticon (Sikema): agente de extensión; alcohol oleílico (Zelmic), miristato de isopropilo (Croda): disolvente

f) polipropilenglicol (Albion): agente adyuvante de penetración superficial

Las composiciones 1-3, 12-15 y 30 son composiciones de acuerdo con la invención. Las composiciones restantes son composiciones de referencia.

5

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
HCl de HAL	1	1	5	1	1	1	1	1	1
Miglyol [®] 812	69	75	75	70	70	70	70	70	60
Ácido esteárico	30	24	20	27	27	27	27	27	29
Alcohol cetoestearílico	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Polisorbato 80	—	—	—	2	—	—	—	—	—
Polisorbato 60	—	—	—	—	2	—	—	—	—
Estearato de sorbitán	—	—	—	—	—	2	—	—	—
Trioleato de sorbitán	—	—	—	—	—	—	2	—	—
Dimeticon	—	—	—	—	—	—	—	2	—
Propilenglicol	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Alcohol oleílico	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miristato de isopropilo	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Punto de gota (°C)	41	39	37	40	41	40	41	41	38

	10	11	12	13	14	15	16	17	18
HCl de HAL	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Miglyol [®] 812	65	65	70	70	70	70	70	70	70
Ácido esteárico	29	29	—	14	24	19	22	22	15
Alcohol cetoestearílico	—	—	29	15	5	10	—	—	7
Polisorbato 80	—	—	—	—	—	—	2	—	2
Polisorbato 60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Estearato de sorbitán	—	—	—	—	—	—	—	2	—
Trioleato de sorbitán	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Dimeticon	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Propilenglicol	—	—	—	—	—	—	5	—	5
Alcohol oleílico	5	—	—	—	—	—	—	—	—
Miristato de isopropilo	—	5	—	—	—	—	—	5	—
Punto de gota (°C)	42	42	39	32	40	33	36	40	25

	19	20	21	22	23	24	25	26	27
HCl de HAL	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Miglyol [®] 812	70	70	65	65	65	67	60	68	65
Ácido esteárico	22	21	19	19	22	24	24	23	22
Alcohol cetoestearílico	—	—	7	5	4	—	5	—	4
Polisorbato 80	—	2	2	—	2	2	—	2	2
Polisorbato 60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Estearato de sorbitán	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Trioleato de sorbitán	2	1	1	—	1	—	1	1	1
Dimeticon	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Propilenglicol	—	5	5	10	5	5	10	5	5
Alcohol oleílico	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Miristato de isopropilo	5	—	—	—	—	—	—	—	—
Punto de gota (°C)	39	33	31	33	35	37	35	36	34

	28	29	30	31	32	33
HCl de HAL	1	1	1	1	1	1
Miglyol [®] 812	70	70	65	65	65	67
Ácido esteárico	22	21	19	19	22	24
Alcohol cetosteárilico	—	—	7	5	4	—
Polisorbato 80	—	2	2	—	2	2
Polisorbato 60	—	—	—	—	—	—
Estearato de sorbitán	—	—	—	—	—	—
Trioleato de sorbitán	2	1	1	—	1	—
Dimeticon	—	—	—	—	—	—
Propilenglicol	—	5	5	10	5	5
Alcohol oleílico	—	—	—	—	—	—
Miristato de isopropilo	5	—	—	—	—	—
Punto de gota (°C)	39	33	31	33	35	37

Ejemplo 2: Estabilidad

- 5 Las composiciones 30, 31, 32 y 33 se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Inmediatamente después de la preparación, las composiciones se evaluaron visualmente y se determinó el contenido de HCl de HAL por HPLC. 20 g de las composiciones recién preparadas se transfirieron a contenedores de vidrio transparente (3 contenedores por composición) con un tapón de rosca. Un contenedor de vidrio con cada composición se almacenó durante 2 meses a 25 °C/60 % de HR, 30 °C/65 % de HR y 40 °C/75 % de HR. Se tomaron 3 muestras de cada contenedor de vidrio después de 1 mes y se determinó el contenido de HCl de HAL por HPLC. Se determinó el contenido medio de HCl de HAL. Además, las composiciones se evaluaron visualmente.

La composición 30 es una composición de acuerdo con la invención. Las composiciones 31-33 son composiciones de referencia.

Punto de tiempo 0

Composición	HCl de HAL (%)	Evaluación visual
30	5,14	Blanquecino
31	4,97	Blanquecino
32	4,95	Más claro que blanquecino
33	5,06	Más claro que blanquecino

Punto de tiempo de 1 mes

Condición de almacenamiento	Composición	HCl de HAL (%)	Evaluación visual
	30		
25 °C/60 % de HR		5,20	Blanquecino
30 °C/65 % de HR		5,12	Blanquecino
40 °C/75 % de HR		5,79*	Dos capas, capa superior blanquecina, capa inferior más clara que amarillo pardo claro
	31		
25 °C/60 % de HR		4,20	Blanquecino
30 °C/65 % de HR		3,61	Más oscuro que blanquecino
40 °C/75 % de HR		2,65	Más claro que amarillo pardo claro
	32		
25 °C/60 % de HR		4,20	Más oscuro que blanquecino
30 °C/65 % de HR		3,73	Más oscuro que blanquecino
40 °C/75 % de HR		2,67	Amarillo pardo claro

Condición de almacenamiento	Composición	HCl de HAL (%)	Evaluación visual
	33		
25 °C/60 % de HR		3,68	Blanquecino
30 °C/65 % de HR		2,80	Blanquecino
40 °C/75 % de HR		1,43	Dos capas, capa superior blanquecina, capa inferior más clara que amarillo pardo claro
* valores más altos debido a la separación de fases (el punto de gota de la composición 30 está por debajo de 40 °C)			

La composición 30, que no contiene nada de propilenglicol muestra una mejor estabilidad que las otras composiciones que contienen propilenglicol. De las composiciones que contienen propilenglicol, las dos con el contenido de propilenglicol más bajo (composiciones 31 y 32 que contienen el 5 % de propilenglicol, respectivamente), muestran una estabilidad relativamente mejor que la composición 33 que contiene el 10 % de propilenglicol.

La composición 30 se seleccionó para una evaluación de la estabilidad a largo plazo: la composición se almacenó a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR, respectivamente. Se llevó a cabo la evaluación visual y la determinación de HCl de HAL como se ha descrito anteriormente después de 1, 2, 6 y 9 meses, respectivamente.

Tiempo (meses)	Condiciones de almacenamiento	HCl de HAL (%)	Evaluación visual
0		5,14	Blanquecino
1	25 °C/60 % de HR	5,20	Blanquecino
1	40 °C/75 % de HR	5,79*	Separación de fases, capa superior blanquecina, capa inferior más clara que amarillo pardo claro
2	25 °C/60 % de HR	5,06	Blanquecino
2	40 °C/75 % de HR	5,14	Separación de fases, amarillo pardo claro
6	25 °C/60 % de HR	5,07	Blanquecino
6	40 °C/75 % de HR	5,19	Separación de fases, capa superior blanquecina, capa inferior de aceite parduzco con cristales
9	25 °C/60 % de HR	5,30	Blanquecino
9	40 °C/75 % de HR		N/D
* valores más altos debido a la separación de fases (el punto de gota de la composición 30 está por debajo de 40 °C)			

La composición 30 mostraba una estabilidad excelente a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado (9 meses).

Ejemplo 3: Comparación de la estabilidad

Ejemplo 3a: Comparación de una composición semisólida de acuerdo con la invención y una composición semisólida que comprende glicerol en lugar del compuesto b)

El documento de Estados Unidos 2003/125388 sugiere formulaciones, por ejemplo formulaciones sin agua de 5-ALA o uno de sus derivados, en líquidos no acuosos que tienen una constante dieléctrica inferior a 80 a 25 °C, que actúa como estabilizador del 5-ALA o uno de sus derivados. Dichas formulaciones son adecuadas, por ejemplo, para el tratamiento de neoplasia epitelial de la vulva. El glicerol se describe como un líquido no acuoso preferido. El glicerol tiene una constante dieléctrica de 42,5 a 25 °C.

Las composiciones semisólidas A y B se prepararon disolviendo/dispersando HCl de HAL en glicerol (Speziol G grado farmacéutico, Cognis, 99,8 %) o en triglicérido caprílico/cáprico (Miglyol® 812, Sasol) y añadiendo un potenciador de la viscosidad.

La composición A se preparó añadiendo glicerol y HCl de HAL a un vaso de precipitados de vidrio. La mezcla se agitó con un agitador suspendido (IKA RW 20n, IKA Werke, Alemania) a una velocidad de agitación de 240 rpm-1000 rpm. Se añadió lentamente homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona (PVP) (Plasdone K85-95, ISP) como potenciador de la viscosidad para evitar la formación de grumos. Se continuó con la agitación hasta que se formó una mezcla homogénea. Se obtuvo un gel transparente filiforme. Se preparó la composición B (una composición de acuerdo con la invención) de acuerdo con el Ejemplo 1 con triglicérido caprílico/cáprico y ácido esteárico como

potenciador de la viscosidad. Se obtuvo un ungüento granulado blanco. Las composiciones A* y B* se prepararon como se ha descrito anteriormente, pero sin nada de HCl de HAL. La composición A* se obtuvo como un gel transparente filiforme, y la composición B* como un ungüento granulado blanco. Los números en la tabla siguiente representan el % en peso del producto total.

5

	A	A*	B	B*
HCl de HAL	1	-	1	-
Miglyol® 812	-		69	70
Ácido esteárico	-		30	30
Glicerol	97	98		
Plasdone K85-95	2	2		

10

Inmediatamente después de su preparación, las composiciones se evaluaron visualmente y se determinó el contenido de HCl de HAL de A y B por HPLC. 5 g de las composiciones recién preparadas se transfirieron a contenedores de vidrio transparente (3 contenedores por composición) con un tapón de rosca. Se almacenó un contenedor de vidrio con cada composición durante 1-6 meses a 5 °C/HR ambiente, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR. Se tomaron 3 muestras de cada contenedor de vidrio después de 1, 2, 3 y 6 meses y se determinó el contenido de HCl de HAL por HPLC. Se determinó el contenido medio de HCl de HAL. Además, las composiciones se evaluaron visualmente. Las composiciones A* y B* se almacenaron a las mismas condiciones, se evaluaron visualmente después de 1, 2, 3 y 6 meses y se usaron como muestra "en blanco" en el ensayo de HPLC.

15

Composición A

Meses	5 °C/HR ambiental		25 °C/60 % de HR		40 °C/75 % de HR	
	HAL (%)	Eval. visual	HAL (%)	Eval. visual	HAL (%)	Eval. visual
0	0,97	Beige claro	0,97	Beige claro	0,97	Beige claro
1	0,98	Claro	0,97	Claro	0,91	Claro
2	0,99	Claro	0,98	Claro	0,89	Claro
3	0,98	Claro	0,96	Claro, más viscoso	0,82	Amarillo pálido claro
6	0,97	Claro	0,92	Claro, más viscoso	0,62	Claro, más viscoso
La composición A* mantiene una apariencia clara en todas las condiciones de almacenamiento.						

Composición B:

20

Meses	5 °C/HR ambiental		25 °C/60 % de HR		40 °C/75 % de HR	
	HAL (%)	Eval. visual	HAL (%)	Eval. visual	HAL (%)	Eval. visual
0	1,00	Blanca, granulada	1,00	Blanca, granulada	1,00	Blanca, granulada
1	1,01	Blanca, granulada	0,98	Blanca, granulada	1,02	Blanca, granulada
2	1,03	Blanca, granulada	1,03	Blanca, granulada	1,00	Blanca, granulada
3	1,00	Blanca, granulada	0,99	Blanca, granulada	0,95	Blanca, granulada
6	0,94	Blanca, granulada	0,99	Blanca, granulada	0,85	Blanca, granulada
La composición B* mantiene un aspecto granulado blanco en todas las condiciones de almacenamiento.						

25

Aunque la composición B era estable durante un periodo de 6 meses a 25 °C, la concentración de HCl de HAL en la composición A disminuye considerablemente bajo estas condiciones con la pérdida del 5 % aproximadamente de HCl de HAL después de 6 meses. A 40 °C, la composición B mostró una disminución notable de HAL con la pérdida del 1,5 % aproximadamente de HCl de HAL después de 2 meses, mientras que la composición A mostró una disminución mucho más pronunciada de HAL con la pérdida del 6 % aproximadamente de HCl de HAL. Es evidente que HCl de HAL es más estable en la composición B, es decir, una composición que contiene uno o más triglicéridos, que en la composición A, una composición que contiene glicerol.

30

Ejemplo 3b: Comparación de una composición semisólida de acuerdo con la invención y una composición farmacéutica sólida que comprende un triglicérido sólido en lugar de un triglicérido líquido o semisólido

35

Se preparó un producto farmacéutico sólido C fundiendo grasa dura sólida (Witepsol® H 32, Sasol, Witten) a una temperatura de 40 °C aproximadamente. Se mezcló una cantidad definida de HCl de HAL con la grasa dura fundida a una temperatura de 37-39 °C aproximadamente. La mezcla se dispensó en formas de supositorios y se dejó enfriar y solidificar. Se obtuvieron supositorios blancos ininterrumpidos con un peso de 2 g. El punto de fusión de los

supositorios se determinó que era de 32,6 °C, es decir, adecuado para disolverse a la temperatura del cuerpo humano. Witepsol® H 32 es una grasa dura de calidad farmacéutica que se compone principalmente de triglicéridos con partes del 15 % máximo de diglicéridos y el 1 % máximo de monoglicéridos, respectivamente. Se preparó un producto farmacéutico D semisólido (una composición de acuerdo con la invención) como se describe en el Ejemplo 1 con triglicérido caprílico/cáprico y ácido esteárico como potenciador de la viscosidad. Se obtuvo un ungüento blanco. Se prepararon las composiciones C* y D* como se ha descrito anteriormente, pero sin nada de HCl de HAL. Se obtuvo la composición C* como un supositorio blanco ininterrumpido, y la composición B* como un ungüento blanco.

Los números en la tabla siguiente representan el % en peso del producto total.

	C	C*	D	D*
HCl de HAL	5	-	5	-
Miglyol 812	-		77	80
Ácido esteárico	-		18	20
Witepsol® H 32	95	100	-	-

Inmediatamente después de la preparación, las composiciones se evaluaron visualmente y se determinó el contenido de HCl de HAL de C y D por HPLC. Los supositorios recién preparados de la composición C se envasan en paquetes de ampollas fabricados en bandejas de plástico de PVC y laminados de aluminio/PVC. 5 g de la composición D recién preparada se transfirieron a contenedores de vidrio transparente (3 contenedores por composición) con un tapón de rosca. Los paquetes de ampollas y los contenedores de vidrio se almacenaron durante 1-9 meses a 5 °C/HR ambiente y 25 °C/60 %, es decir por debajo del punto de fusión y del punto de gota de las composiciones. Se tomaron 3 muestras de cada contenedor de vidrio después de 1, 2, 3, 6 y 9 meses y se determinó el contenido de HCl de HAL por HPLC. Se determinó el contenido medio de HCl de HAL. Además, las composiciones se evaluaron visualmente. El composiciones C* y D* se almacenaron a las mismas condiciones, se evaluaron visualmente después de 1, 2, 3, 6 y 9 meses y se usaron como muestra "en blanco" en el ensayo de HPLC.

Composición C

Meses	5 °C/HR ambiental		25 °C/60 % de HR	
	HAL (%)	Eval. visual	HAL (%)	Eval. visual
0	4,90	Blanco, ininterrumpido	4,90	Blanco, ininterrumpido
1	5,00	Blanquecino, ininterrumpido	4,92	Blanquecino, ininterrumpido
2	ND	ND	ND	ND
3	4,91	Blanquecino, ininterrumpido	4,74	Blanquecino, ininterrumpido
6	4,80	Blanquecino, ininterrumpido	3,84	Blanquecino, ininterrumpido
9	4,67	Blanquecino, ininterrumpido	3,56	Blanquecino, ininterrumpido
ND (no determinado)				
La composición C* era de color blanquecino a los 6 meses.				

Composición D:

Meses	5 °C/HR ambiental		25 °C/60 % de HR	
	HAL (%)	Eval. visual	HAL (%)	Eval. visual
0	5,15	Blanquecino	5,15	Blanquecino
1	ND	ND	5,20	Blanquecino
2	5,10	ND	5,05	Blanquecino
3	ND	ND	ND	ND
6	ND	ND	5,05	Blanquecino
9	ND	ND	5,30	Blanquecino
La composición D* mantiene un aspecto blanquecino en todas las condiciones de almacenamiento.				

Aunque la composición D era estable durante un periodo de 9 meses a 25 °C, la concentración de HCl de HAL en la composición C se redujo considerablemente con aproximadamente el 3 % menos de HCl de HAL después de 3 meses, el 23 % después de 6 meses y el 29 % después de 9 meses. Es evidente que el HCl de HAL es más estable en la composición D.

Ejemplo 4: Estudio *in vivo* de acumulación de porfirina en la cavidad oral

Las composiciones C y D se seleccionaron para el estudio de la acumulación de porfirinas *in vivo*. Como modelo se eligió la mucosa de revestimiento de la cavidad oral, ya que es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que también se encuentra en el canal anal, la vagina y el exocérnix.

La acumulación de porfirina es un indicador de que el precursor del fotosensibilizador HCl de HAL ha sido liberado de la composición, ha entrado en las células y se ha convertido en porfirinas fotosensibilizantes.

La acumulación de porfirina se midió en dos sujetos humanos voluntarios sanos usando un dispositivo de medición del punto de fibras que consistía en un haz de fibras ópticas conectadas a un espectrofluorímetro que producía luz de excitación de 407 nm. La luz de excitación que es capaz de penetrar 0,1-0,5 mm en el tejido se condujo por el medio de las fibras hacia la mucosa de revestimiento en la cavidad oral. Se recogió el espectro de fluorescencia de emisión resultante (635 nm aproximadamente) y se condujo a través de las fibras restantes en un fotomultiplicador para su cuantificación. Cada sujeto recibió un supositorio de 2 g (composición C), que se coloca en la mucosa de revestimiento, entre el interior del labio inferior y la mandíbula (sitio de administración). En un día distinto cada sujeto recibió una muestra de 2 g de la composición D que se colocó en el mismo sitio de administración. Debido a sus respectivos puntos de fusión/puntos de gota ambas composiciones se disuelven lentamente después de su administración. A los sujetos se les permitió escupir las composiciones disueltas. Se determinó el espectro de fluorescencia en el lugar de la administración en varios puntos de tiempo mediante la selección de cinco puntos en la zona de administración y midiendo la fluorescencia como se ha descrito anteriormente. Se determinó la fluorescencia basal en los mismos puntos temporales en los cinco puntos seleccionados en la axila. La fluorescencia media y la fluorescencia basal se calculan a partir de los cinco puntos. Los datos de fluorescencia se corrigieron con la línea basal y se representan frente al tiempo (Fig. 1 y 2). La Fig. 1 muestra la fluorescencia de la composición C y la Fig. 2 muestra la fluorescencia de la composición D. Es evidente que la composición D induce una acumulación de porfirina más eficiente que la composición C.

Ejemplo 5: Estudio *in vivo* de la acumulación de porfirina en el cuello uterino

Se seleccionó la composición D para el estudio de la acumulación de porfirina *in vivo* en el cuello uterino en ocho voluntarias humanas sanas.

Cada sujeto recibió una muestra de 3 g de la composición D que se aplicó a la ectocérnix, es decir, la porción del cuello uterino que se proyecta hacia la vagina. Sobre el exocérnix se coloca un FemCap, un dispositivo sin látex destinado a la anticoncepción no hormonal para mantener la composición en su lugar. El espectro de fluorescencia en el lugar de la administración se determinó antes de la administración de la composición y 7 horas después. Se seleccionaron seis puntos dentro de la zona de administración para medir la fluorescencia como se describe en el Ejemplo 4. Se calcularon la media y la mediana de la fluorescencia a partir de los seis puntos para cada sujeto y se muestra en la siguiente tabla en unidades relativas.

	Tiempo 0		Tiempo 7 horas	
	Media de la fluorescencia	Mediana de la fluorescencia	Media de la fluorescencia	Mediana de la fluorescencia
Sujeto 1	0,1	0,1	19,9	14,1
Sujeto 2	0,1	0,1	55,3	57,8
Sujeto 3	1,1	1,2	67,5	75,4
Sujeto 4	0,4	0,4	48,4	48,0
Sujeto 5	1,0	1,0	27,2	28,2
Sujeto 6	0,5	0,3	43,6	42,3
Sujeto 7	0,4	0,6	87,5	86,5
Sujeto 8	0,4	0,4	72,9	71,3

Todos los sujetos mostraron una acumulación pronunciada de porfirina después de 7 horas de incubación de la composición D.

REIVINDICACIONES

1. Producto farmacéutico semisólido para su uso en el tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas, infecciones o inflamación en el sistema reproductor femenino, el ano o el pene que consiste en:
- a) un ingrediente activo seleccionado entre un éster del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables;
b) uno o más triglicéridos; y
c) opcionalmente uno o más potenciadores de la viscosidad.
2. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho ingrediente activo es un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables
- $$R^2_2N-CH_2COCH_2-CH_2CO-OR^1 \quad (I)$$
- en la que
- R¹ representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido; y
R² representa un átomo de hidrógeno.
3. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que el uno o más triglicéridos son triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos C₂-C₂₂ iguales o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos C₄-C₁₈ iguales o diferentes, incluso más preferentemente 3 ácidos grasos C₆-C₁₈ iguales o diferentes y, lo más preferentemente, 3 ácidos grasos C₆-C₁₂ iguales o diferentes.
4. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el uno o más triglicéridos son triglicéridos líquidos y hay presentes uno o más potenciadores de la viscosidad.
5. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el uno o más potenciadores de la viscosidad se seleccionan entre celulosa y sus derivados, polímeros sintéticos, polietilenglicoles, gomas vegetales, almidón y derivados de almidón, carragenina, agar, gelatina, cera y sólidos céreos, preferentemente se seleccionan entre una cera o un sólido céreo, lo más preferentemente se seleccionan entre un alcohol graso sólido o ácido graso sólido.
6. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la concentración del uno o más triglicéridos está en el intervalo del 60 al 96 % en peso del peso total del producto si están presentes el uno o más potenciadores de la viscosidad, o en el intervalo del 70 al 99,5 % en peso del peso total del producto si no están presentes el uno o más potenciadores de la viscosidad.
7. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el ingrediente activo es el éster de hexilo del 5-ALA o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en:
- éster de hexilo del 5-ALA, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
un triglicérido caprílico/cáprico; y
ácido esteárico.
9. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en:
- 5 % en peso del éster de hexilo del 5-ALA en forma de su sal de clorhidrato;
77 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico; y
18 % en peso de ácido esteárico.
10. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores contenido en un sistema de administración de fármacos, preferentemente contenido en un sistema de administración de fármacos seleccionado entre supositorios vaginales, diafragmas, capuchones, vendajes o parches adhesivos.
11. Producto farmacéutico semisólido de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el dispositivo de administración de fármacos está configurado para permitir la inserción completa y segura en la vagina y comprende medios de irradiación.
12. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el tratamiento fotodinámico de displasia o infecciones por VPH en el sistema reproductor femenino, el ano o el pene, más preferentemente de displasia de endometrio, cervical, vaginal, vulvar, anal o del pene o infecciones por VPH del útero, el cuello uterino, la vagina, la vulva, el ano o el pene.

13. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el tratamiento fotodinámico de displasia cervical o infecciones por VPH del cuello uterino.
- 5 14. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas, infecciones o inflamación en el sistema reproductor femenino, el ano o el pene, en el que dicho tratamiento comprende las etapas de:
- 10 a) administrar a un sujeto dicho producto farmacéutico semisólido, sin la adición de agua;
b) esperar durante un periodo de tiempo necesario para que el ingrediente activo dentro de dicho producto farmacéutico se convierta en un fotosensibilizador y alcance una concentración tisular eficaz en el sitio deseado; y
c) fotoactivar el fotosensibilizador.
- 15 15. Producto farmacéutico semisólido para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en el que dicho producto está contenido en un dispositivo de administración de fármacos que está conformado para permitir la inserción completa y segura en la vagina y que comprende medios de irradiación capaces de irradiar luz adecuada para la fotoactivación.
- 20 16. Kit que comprende un producto farmacéutico semisólido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un sistema de administración de fármacos, preferentemente un sistema de administración de fármacos seleccionado entre supositorios vaginales, diafragmas, capuchones, vendajes o parches adhesivos.
- 25 17. Kit de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el dispositivo de administración de fármacos está configurado para permitir la inserción completa y segura en la vagina y comprende medios de irradiación.
18. Kit de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento fotodinámico del cáncer, afecciones precancerosas, infecciones o inflamación en el sistema reproductor femenino, el ano o pene.
- 30 19. Composición semisólida que consiste en:
a) un ingrediente activo seleccionado entre un éster del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables;
b) uno o más triglicéridos; y
c) opcionalmente uno o más potenciadores de la viscosidad.
- 35 20. Composición semisólida de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el uno o más triglicéridos es un triglicérido líquido, preferentemente seleccionado entre los triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos C₂-C₂₂ iguales o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos C₄-C₁₈ iguales o diferentes, incluso más preferentemente 3 ácidos grasos C₆-C₁₈ iguales o diferentes y, lo más preferentemente, 3 ácidos grasos C₆-C₁₂ iguales o diferentes y el uno o más potenciadores de la viscosidad están presentes.
- 40 21. Composición semisólida de acuerdo con la reivindicación 20 en el que dichos uno o más potenciadores de la viscosidad se seleccionan entre una cera o un sólido céreo, lo más preferentemente se seleccionan entre un alcohol graso sólido o ácido graso sólido.
- 45 22. Composición semisólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en la que la concentración del uno o más triglicéridos está en el intervalo del 60 al 96 % en peso del peso total del producto, si están presentes el uno o más potenciadores de la viscosidad, o en el intervalo del 70 al 99,5 % en peso del peso total del producto si no están presentes el uno o más potenciadores de la viscosidad.
- 50 23. Composición semisólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en el que el ingrediente activo es el éster de hexilo del 5-ALA o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
24. Composición semisólida de acuerdo con la reivindicación 19 que consiste en:
éster de hexilo del 5-ALA, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
55 un triglicérido caprílico/cáprico; y
ácido esteárico.
25. Composición semisólida de acuerdo con la reivindicación 19 que consiste en:
60 5 % en peso del éster de hexilo del 5-ALA en forma de su sal de clorhidrato;
77 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico; y
18 % en peso de ácido esteárico.
- 65 26. Composición semisólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25 para su uso como medicamento.

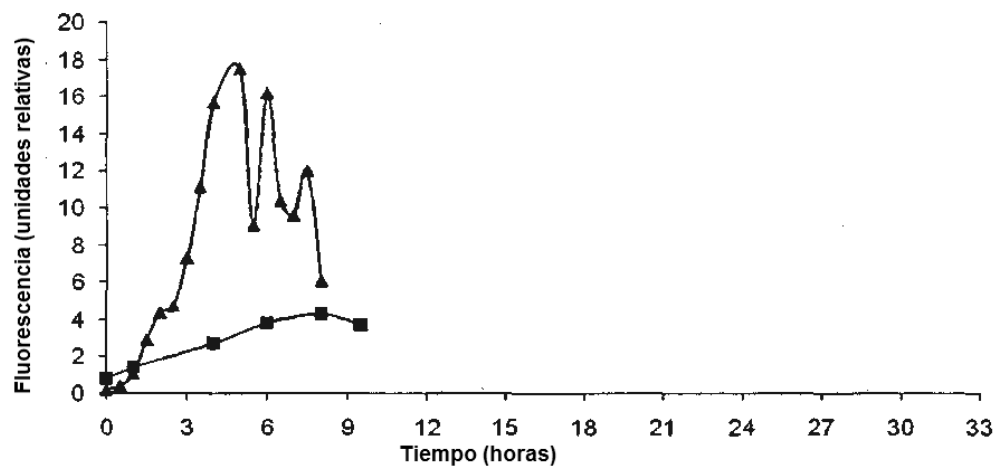


Fig. 1

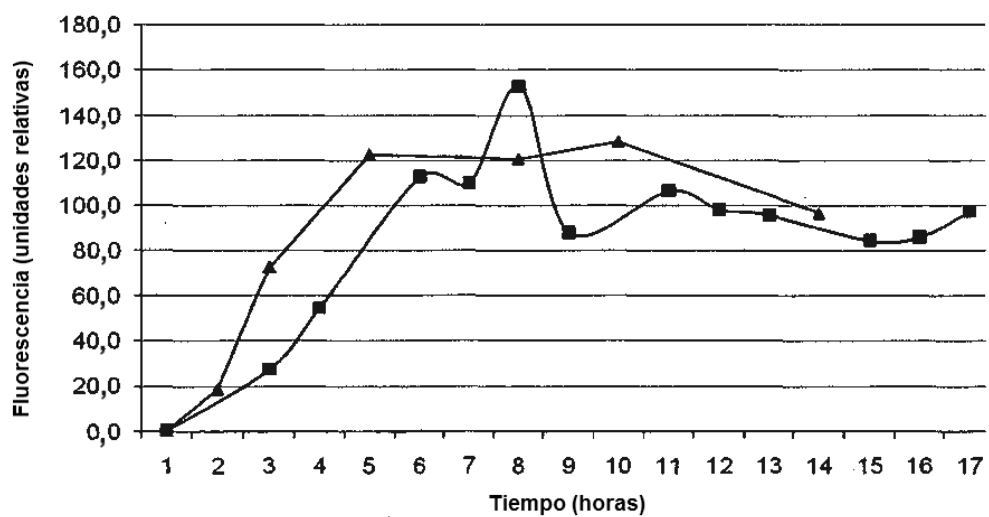


Fig. 2