

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 143**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)
A61K 38/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 15/87 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2010 PCT/GB2010/001547**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2011 WO11018635**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2010 E 10747249 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2464384**

54 Título: **Sal de un agente fotosensibilizante para su uso en la internalización fotoquímica**

30 Prioridad:

14.08.2009 GB 0914287

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2017

73 Titular/es:

**PCI BIOTECH AS (100.0%)
Ullernchaussen 64
0379 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**KLAVENESS, JO y
HOGSET, ANDERS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 610 143 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

Sal de un agente fotosensibilizante para su uso en la internalización fotoquímica

5 La presente invención se refiere a composiciones fotosensibilizantes y a su uso en métodos para el suministro de moléculas de fármaco dentro de células mediante internalización fotoquímica ("PCI"). Más particularmente, se refiere a composiciones para su uso en métodos tales que comprenden sales solubles en agua de un agente fotosensibilizante anfífilo y que por lo tanto son adecuados para la administración parenteral.

10 La fotoquimioterapia o la terapia fotodinámica (PDT) es una técnica para el tratamiento de varias anomalías o trastornos. La PDT puede usarse para el tratamiento de trastornos de la piel u otros órganos epiteliales o mucosa, especialmente el cáncer o lesiones pre-cancerosas. También se usa en el tratamiento de condiciones no cancerosas, tales como acné y degeneración macular relacionada con la edad. La PDT implica la aplicación de un agente fotosensibilizante al área afectada del cuerpo, seguido de exposición del área a una luz fotoactivadora con el fin de activar el agente fotosensibilizante. La activación del agente fotosensibilizante convierte a este en una forma citotóxica que aniquila o reduce de otra manera el potencial proliferativo de las células afectadas.

20 Se conoce una gama de agentes fotosensibilizantes para su uso en la PDT. Aquellos conocidos para su uso clínico incluyen el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), éster metílico de 5-ALA, éster hexílico de 5-ALA, verteporfina, psoralenos y porfímero. El 5-ALA (Levulan®) y el éster metílico de 5-ALA (Metvix®) se usan para el tratamiento de varias afecciones dérmicas; el éster hexílico de 5-ALA (Hexvix®) se usa para el diagnóstico del cáncer de vejiga urinaria; verteporfina (Visudyne®) se usa para el tratamiento de la degeneración macular en el ojo; y el (Photofrin®) se usa para el tratamiento del cáncer de pulmón y el tratamiento paliativo del cáncer esofágico obstructivo.

25 La internalización fotoquímica (también conocida simplemente como "PCI") es un método de suministro de fármacos que implica el uso de luz y un agente fotosensibilizante para introducir fármacos de otra manera impermeables a la membrana dentro del citosol de una célula, pero que no da como resultado necesariamente la destrucción celular o muerte celular. En este método, la molécula que va a internalizarse o transferirse se aplica a las células en combinación con un agente fotosensibilizante. La exposición de las células a la luz de una longitud de onda adecuada activa el agente fotosensibilizante que a su vez conduce a la alteración de las membranas de compartimento intracelular y la liberación posterior de la molécula en el citosol. En la PDT el efecto de la luz sobre el agente fotosensibilizante es lo que forma los materiales tóxicos para las células que afectan directamente a la enfermedad. Por el contrario, en la PCI, la interacción entre el agente fotosensibilizante y la luz se usa para afectar a la célula de tal manera que se mejora la captación intracelular del fármaco. Ambos mecanismos pasan por una ruta que implica especies de oxígeno singlete. El oxígeno singlete es una forma sumamente reactiva de oxígeno que puede oxidar diversas biomoléculas, incluyendo las moléculas en las membranas celulares. En la PDT, un agente terapéutico de acción directa no se usa normalmente, mientras que en la PCI un fármaco de acción directa (o un profármaco del mismo) se usa siempre junto con el agente fotosensibilizante. Los fármacos que puede considerarse que son "de acción directa" son aquellos que tienen una actividad biológica inherente (ya sea terapéutica o profiláctica). Cuando están presentes *in vivo* en el sitio objetivo deseado, estos fármacos no requieren la luz para estar activos. Los agentes fotosensibilizantes que se pueden usar en la PCI también se podrían usar en la PDT, sin embargo, no todos los fotosensibilizantes activos en la PDT se pueden usar en la PCI.

45 La PCI se describe en los siguientes documentos de patente: WO 96/07432, WO 00/54708, WO 02/44396, WO 02/44395, WO 03/020309, US-A-6.680.301 y US-A-5.876.989. La tecnología se describe adicionalmente en las siguientes publicaciones: Berg, K. et al. en Cancer Res.(1999) 59, 1180-1183, Hogset, A. et al. en Hum. Gene Ther. (2000) 11, 869-880, Prasmickaite, L. et al. en J. Gene Med. (2000) 2, 477-488, Selbo, P.K. et al. en Biochim. Biophys. Acta (2000) 1475, 307-313, Selbo, P.K. et al. en Int. J. Cancer (2000) 87, 853-859, Selbo, P.K. et al. en Int. J. Cancer (2001) 92, 761-766, Berg, K. et al. en Photodynamics News (2001) 4, 2-5, Prasmickaite, L. et al. en Photochem. Photobiol. (2001) 73, 388-395, Selbo, P.K. et al. en Photochem. Photobiol. (2001) 74, 303-310, Selbo, P.K. et al. en Tumor Biol. (2002) 23, 103-112, Hogset, A. et al. en Adv. Drug Deliv. Rev. (2004) 56, 95-115, Berg, K. et al. en Curr. Opin. Mol. Ther. (2004) 6, 279-287, Prasmickaite, L. et al. en Expert Opin. Mol. Ther. (2004) 4, 1403-1412, Berg, K. et al. en Clin. Cancer. Res. (2005) 11, 8476-8485, Berg, K. et al. en Curr. Pharmacol. Biotech (2006) 8, 362-372 y Weyergang, A. et al. en Photochem. Photobiol. Sci. (2008) 7, 1032-1040.

55 En el documento WO03/020309, se realiza la PCI de gelonina con un agente de TPCS_{2a}. Muchos agentes fotosensibilizantes diferentes han sido propuestos para su uso en la PCI. Estos incluyen, por ejemplo, las ftalocianinas tales como ftalocianinas de aluminio di-sulfonadas (por ejemplo AlPcS₂ y AlPcS_{2a}); tetrafenilporfirinas sulfonadas (por ejemplo TPPS_{2a}, TPPS₄, TPPS₁ y TPPS₂₀); azul de Nilo; clorinas y derivados de clorina que incluyen bacterioclorinas y cetoclorinas; uroporfirina I; filioeritrina; porfirinas naturales y sintéticas que incluyen hematoporfirina y benzoporfirinas; azul de metileno; tintes catiónicos; tetraciclinas, naftalocianinas; texapirinas; feoforbidas; purpurinas; rodaminas; fluoresceínas; bases débiles lisosomotrópicas; y porfíricos.

65 Los presentes inventores han identificado que aquellos agentes fotosensibilizantes que exhiben propiedades anfífilas y que comprenden uno o más grupos cargados son particularmente adecuados para su uso en la PCI. Estos agentes incluyen, en particular, las tetrafenil-porfirinas y clorinas sulfonadas. Sin embargo, a pesar de los resultados

esperanzadores que se han obtenido cuando se usan agentes fotosensibilizantes anfífilos para la PCI en estudios *in vitro*, tales compuestos todavía tienen que lograr un uso clínico difundido. Agentes fotosensibilizantes anfífilos se describen en el documento GB-A-2420784 y en Cavalcante et al., Laser Phys. Lett. 6. n.º 1, 64-70 (2009).

5 Los presentes inventores han reconocido que un problema significativo cuando se usan agentes fotosensibilizantes anfífilos, conocidos para la PCI se refiere a la escasa solubilidad de los agentes en solución, especialmente en
10 soluciones acuosas tales como aquellas que se pueden usar para la administración parenteral (la solubilidad en agua de tales agentes es mucho menor que 0,5 mg por ml). Este problema no ha sido identificado hasta ahora en ninguna bibliografía de la técnica anterior. Como se apreciará, los agentes fotosensibilizantes que tienen una
15 solubilidad en agua muy baja tienen una tendencia a precipitar en solución lo que puede dar como resultado efectos secundarios graves *in vivo*, especialmente cuando el agente fotosensibilizante se administra en el sistema vascular. Estos efectos secundarios pueden incluir algunas y diversas reacciones inmunológicas y, en algunos casos, pueden ser mortales. Como resultado, incluso los agentes fotosensibilizantes anfífilos, más potentes son inadecuados, en la actualidad, para preparaciones farmacéuticas parenterales, por ejemplo para su uso como soluciones para inyección o infusión.

Los inventores han desarrollado ahora métodos alternativos (por ejemplo, mejorados) para llevar a cabo la PCI *in vivo* que implican el uso de un agente fotosensibilizante anfífilo que es fácilmente soluble en agua y que está por lo tanto esencialmente libre de los efectos secundarios indicados anteriormente.

20 Visto desde un aspecto, la invención proporciona por lo tanto una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo para su uso en un método de internalización fotoquímica, en el que la sal es la sal de bis(monoetanolamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-clorina (TPCS_{2a}). El agente fotosensibilizante para su uso en la invención es anfífilo. Tal como se usa en el presente documento, "anfífilo" se propone para referirse al carácter
25 global de la molécula en la que el grado de hidrofiliicidad e hidrofobicidad no es constante a lo largo de la molécula completa y una región de hidrofiliicidad más alta (por ejemplo, una región polar) está presente en relación con el resto de la molécula. El agente fotosensibilizante comprende moléculas que portan grupos cargados y que tienen una carga negativa (aniónica).

30 Para los fines de la invención, "solubilidad en agua" se refiere a la solubilidad en agua a temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 20 °C. La solubilidad en agua se puede determinar agitando una cantidad ponderada de agente fotosensibilizante sólido con una pequeña cantidad de agua a 20 °C de tal manera que el sólido no se disuelva completamente y midiendo la concentración de agente fotosensibilizante en la solución por encima del sólido (es decir, en la solución sobrenadante).

35 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que conserva la eficacia biológica y las propiedades del agente fotosensibilizante y que se forma a partir de la base no tóxica, tal como se describe en el presente documento.

40 Los términos "internalización fotoquímica" y "PCI" se usan en el presente documento para referirse al suministro citosólico de moléculas (por ejemplo, moléculas de fármaco) que incluye la etapa de la liberación de moléculas a partir de compartimentos intracelulares/unidos a la membrana dentro del citosol de las células de un paciente.

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento, para la preparación de un agente terapéutico para su uso en un método de internalización fotoquímica.

50 En el presente documento se divulga una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento para su uso en un método de introducción de una molécula de fármaco en el citosol de una célula en un paciente, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) poner en contacto dicha célula con una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante, tal como se describe en el presente documento;
- (b) poner en contacto dicha célula con dicha molécula de fármaco; y
- 55 (c) irradiar dicha célula con luz de una longitud de onda que es efectiva para activar el agente fotosensibilizante.

El agente fotosensibilizante que va a usarse de acuerdo con la invención tiene las propiedades anfífilas requeridas y se localiza en compartimentos intracelulares, particularmente endosomas o lisosomas.

60 El siguiente es el agente fotosensibilizante para su uso en la invención: TPCS_{2a}.

La sal para su uso en la invención se forma a partir de una base farmacéuticamente aceptable que es un aminoalcohol (o alcanolamina). Estos compuestos son capaces de formar sales con agentes fotosensibilizantes aniónicos. Tal como se usa en el presente documento, el término "aminoalcohol" se propone para incluir cualquier
65 compuesto orgánico que contenga tanto al menos un grupo funcional de amina como al menos un grupo funcional de alcohol.

El aminoalcohol que se usa para la preparación de la sal que se describe en el presente documento es monoetanolamina.

La sal para su uso en la invención para el suministro de PCI de fármacos es:

la sal de etanolamina de TPCS_{2a}.

La sal que se describe en el presente documento es novedosa por sí misma y forma un aspecto adicional de la invención. Una sal de este tipo puede encontrarse en estado sólido (por ejemplo, en polvo o granulado) o en una forma disuelta o líquida (es decir, lista para el uso).

La sal para su uso en la invención se puede preparar usando procesos y procedimientos estándar bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse mediante reacción del agente fotosensibilizante anfífilo, deseado la base apropiada en presencia de un disolvente adecuado. Un disolvente de este tipo puede seleccionarse fácilmente por los expertos en la técnica y puede ser normalmente agua o una solución acuosa. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico en el que son solubles los componentes tales como DMSO, DMF, alcoholes y acetonitrilo.

En la preparación de la sal de acuerdo con la invención, el agente fotosensibilizante se puede mezclar con una solución de disolvente acuoso u orgánico de la base. Normalmente, la base estará presente en exceso (por ejemplo, en un exceso de al menos el 10 %) de una cantidad equimolar requerida para la reacción. La mezcla entonces se puede calentar y, con el enfriamiento, la sal deseada del agente fotosensibilizante precipita y se puede recuperar en forma sólida, por ejemplo por medio de técnicas adecuadas tales como la filtración. En caso de que la purificación adicional de la sal sea necesaria o deseable, se puede efectuar por medio de métodos conocidos tales como el lavado con un disolvente orgánico adecuado. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetona, éter dietílico, THF, acetato de etilo y mezclas de los mismos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una sal tal como se describe en el presente documento en combinación con al menos un vehículo o excipiente farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen la forma de dosificación unitaria así como también las formulaciones intermedias tales como un polvo o solución concentrada. Normalmente, las composiciones se proporcionarán en la forma de las formas de dosificación terminadas, es decir listas para el uso. Estas incluyen formas de dosificación parenteral tales como una solución inyectable o una solución para infusión. Una dosis unitaria de una solución inyectable será generalmente un vial. Las concentraciones preferidas de la sal en soluciones parenterales serán de desde 0,1 hasta 100 mg/ml, preferiblemente desde 0,5 hasta 50 mg/ml.

Preferiblemente, la composición lista para su uso se proporcionará en forma de una solución, por ejemplo una solución acuosa. Por ejemplo, la sal se puede disolver en un disolvente seleccionado de agua, etanol o una mezcla de agua y etanol. Normalmente, el disolvente consistirá esencialmente en agua estéril. La solución final que está lista para la administración debe ser preferiblemente isotónica o ligeramente hipertónica en comparación con la sangre (por ejemplo teniendo una osmolalidad de 300 mOsm/kg o superior).

Las formas de dosificación líquidas se pueden preparar por medio de técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, la sal soluble en agua descrita en el presente documento se puede disolver en un disolvente acuoso, antes o después de la adición de cualquier otro excipiente, generalmente con agitación y opcionalmente a temperaturas elevadas. Si se desea, las composiciones se pueden preparar inicialmente como una solución o suspensión concentrada y se pueden diluir adicionalmente hasta la concentración requerida antes del uso.

Aunque el agente fotosensibilizante descrito en el presente documento se propone principalmente para la administración parenteral, también se puede administrar a través de otras rutas, por ejemplo a través de la administración tópica u oral. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen cremas y emulsiones. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos y cápsulas.

Las composiciones pueden incluir excipientes adicionales bien conocidos en la técnica, tales como vehículos, diluyentes, cargas, etc. Excipientes de este tipo se describen normalmente en Martindale's Extra Pharmacopoeia (36^a Edición, 2009) y en The Merck Index (14^a edición, 2006). Los excipientes más preferidos para usarse en soluciones de agentes fotosensibilizantes para la PCI incluyen compuestos farmacéuticamente aceptables que tienen la capacidad de ajustar la osmolalidad para formar soluciones isotónicas, antioxidantes, tampones, tensioactivos, disolventes y solubilizadores. Para la administración parenteral, las soluciones deben tener preferiblemente un pH de 2-10.

La sal soluble en agua descrita en el presente documento es particularmente adecuada para hacer composiciones farmacéuticas líquidas para la administración parenteral. Preferiblemente, tales soluciones son acuosas, lo que significa que el agua comprende una proporción del medio de disolvente. En general, el agua comprenderá al menos el 50 % del disolvente, más preferiblemente al menos el 60 %, todavía más preferiblemente al menos el 80 %, aún

más preferiblemente al menos el 90 %, por ejemplo esencialmente el 100 % del disolvente. Cuando está presente otro disolvente diferente del agua, este será normalmente etanol.

5 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden ser estériles o no estériles. Sin embargo, para la mayoría de usos excepto para el uso externo y el uso en el sistema gastrointestinal incluyendo la cavidad oral, las composiciones deben ser estériles. Los métodos de esterilización incluyen el tratamiento en autoclave, esterilización con calor seco, gamma-esterilización y tratamiento con óxido de etileno.

10 Las composiciones descritas en el presente documento se pueden proporcionar en una forma "lista para el uso" en la que la forma de sal del agente fotosensibilizante ya está disuelta en la solución acuosa. Alternativamente, ésta se puede proporcionar en forma seca (por ejemplo en polvo) con instrucciones para disolverla en una solución acuosa con agitación antes del uso.

15 Para su uso en la PCI, las composiciones descritas en el presente documento se administrarán en combinación con un agente terapéutico (también denominado en el presente documento como "moléculas de fármaco"). Dependiendo de la afección a ser tratada, la naturaleza de la composición, etc., el agente fotosensibilizante puede co-administrarse con las moléculas de fármaco, por ejemplo en una composición individual, o puede administrarse de manera secuencial o por separado.

20 Vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona por lo tanto un producto que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento, junto con un agente terapéutico para el uso simultáneo, por separado o secuencial en un método de internalización fotoquímica.

25 Visto alternativamente, este aspecto de la invención también proporciona un kit para su uso en un método de internalización fotoquímica que comprende:

- 30 (a) un primer recipiente que contiene una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento;
- (b) un segundo recipiente que contiene un agente terapéutico; y
- (c) cuando dicha sal está en forma sólida, un tercer recipiente que contiene una solución acuosa para disolver la sal antes del uso.

35 Cuando el agente terapéutico se propone para la co-administración con la sal del agente fotosensibilizante, este se puede disolver o suspender en la misma solución (por ejemplo una solución acuosa) antes del uso.

40 La molécula de fármaco que va a trasladarse a compartimentos intracelulares de las células del paciente y el agente fotosensibilizante se pueden aplicar a las células juntos o secuencialmente, con lo que el compuesto fotosensibilizante y la molécula se someten a la endocitosis o se trasladan de otras maneras en los endosomas, lisosomas u otros compartimentos restringidos de la membrana intracelular. La molécula que va a internalizarse dentro de la célula se libera mediante exposición de las células a luz de longitudes de onda adecuadas para activar el compuesto fotosensibilizante lo que a su vez conduce a la alteración de las membranas de compartimentos intracelulares y la liberación posterior de la molécula en el citosol.

45 La temporización precisa de la adición de la molécula que va a transferirse (es decir la molécula de fármaco) y el agente fotosensibilizante y la temporización de irradiación para lograr los efectos descritos anteriormente necesita tener en cuenta varios factores incluyendo las células que van a tratarse, la naturaleza de las moléculas de fármaco, el entorno de las células y si la administración es directa al tejido objetivo o a un sitio distal. Teniendo en cuenta estas consideraciones, las temporizaciones apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica. Normalmente, la molécula de fármaco y el agente fotosensibilizante se pondrán en contacto con las células antes de la irradiación. La irradiación de luz se puede efectuar en cualquier momento después de la administración del agente fotosensibilizante. En general, la molécula de fármaco y el agente fotosensibilizante se pueden aplicar ya sea simultáneamente o por separado desde 1 hasta 72 horas antes de la irradiación, preferiblemente de 4 a 48, por ejemplo de 4 a 24 horas antes de la irradiación.

55 Sin embargo, la irradiación se puede realizar antes de que la molécula de fármaco haya sido absorbida en el mismo compartimento intracelular de la célula que el agente fotosensibilizante (véase el documento WO 02/44396 que describe con mayor detalle cómo se puede lograr esto), por ejemplo por medio de la irradiación antes de la administración de la molécula de fármaco, por ejemplo por medio de la adición de la molécula de fármaco de 5 minutos a 24 horas, por ejemplo, de 30 minutos a 2 horas, después de la irradiación.

60 En ciertos casos, la molécula de fármaco se administrará simultáneamente con el agente fotosensibilizante. En un aspecto adicional, la invención proporciona por lo tanto una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento, junto con un agente terapéutico. Un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable puede estar presente adicionalmente.

Alternativamente, y más normalmente, el agente fotosensibilizante se puede administrar antes de la administración de las moléculas de fármaco.

5 En un aspecto todavía adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento, junto con un agente terapéutico, para su uso en terapia, por ejemplo para su uso en terapia contra el cáncer, terapia génica o terapia de oligonucleótidos (por ejemplo ARNip).

10 En aún un aspecto todavía adicional, la invención proporciona el uso de una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento y/o un agente terapéutico para la preparación de un medicamento para su uso en terapia, por ejemplo terapia contra el cáncer, terapia génica o terapia de oligonucleótidos (por ejemplo ARNip), en el que dicha sal del agente fotosensibilizante y dicho agente terapéutico se ponen en contacto (ya sea por separado, simultáneamente o de manera secuencial) con células o tejidos de un paciente y dichas células o tejidos son irradiados con luz de una longitud de onda efectiva para activar dicho agente fotosensibilizante.

El agente fotosensibilizante descrito en el presente documento se puede usar para transportar o transfectar cualquier molécula de fármaco dentro del citosol de células vivas *in vivo*. Este se puede usar no solo para transferir moléculas (o partes o fragmentos de las mismas) al interior de una célula sino también, en ciertas circunstancias, para presentarlas o expresarlas en sobre superficie celular. Por lo tanto, después del transporte y la liberación de una molécula de fármaco dentro del citosol de la célula, si la(s) célula(s) en cuestión son células especializadas, tales como por ejemplo las células presentadoras de antígenos, la molécula o fragmento, puede ser transportado a la superficie de la célula donde se puede presentar sobre el exterior de la célula, es decir sobre la superficie celular. Tale métodos tienen utilidad particular en el campo de la vacunación, donde los componentes de vacuna, es decir antígenos o inmunógenos, se pueden introducir en una célula para la presentación sobre la superficie de esa célula, con el fin de inducir, facilitar o aumentar una respuesta inmunitaria. Detalles adicionales en cuanto a la utilidad de la expresión de moléculas sobre la superficie celular se describen en el documento WO 00/54802.

30 Las moléculas de fármaco que se pueden introducir en el citosol de células usando el agente fotosensibilizante descrito en el presente documento incluyen moléculas que no penetran fácilmente las membranas celulares. Adicionalmente, el agente descrito en el presente documento puede incrementar el suministro en el citosol y la actividad de las moléculas de fármaco que solo son parcialmente capaces de penetrar la membrana de la célula o las membranas de vesículas intracelulares. Las moléculas de fármaco pueden ser compuestos orgánicos, proteínas o fragmentos de proteínas tales como por ejemplo péptidos, anticuerpos o antígenos o fragmentos de los mismos. Otra clase de moléculas de fármaco que se pueden introducir usando los agentes descritos en el presente documento son fármacos citotóxicos tales como toxinas proteínicas o compuestos orgánicos citotóxicos. Las moléculas que pueden ser de interés clínico para el tratamiento del cáncer, pero que están restringidas por una captación baja o nula en el citosol se pueden introducir en el citosol y se pueden dirigir a células específicas cuando se usan los métodos descritos en el presente documento. La gelonina es un ejemplo de una molécula de ese tipo. Un ejemplo adicional de un agente citotóxico que se puede usar junto con el agente fotosensibilizante descrito en el presente documento es bleomicina.

45 Las formas particulares de cáncer que pueden ser tratadas con la sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento incluyen los cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo carcinoma de células escamosas), osteosarcoma y metástasis cutáneas, en particular aquellas que se originan a partir de cánceres de mama.

50 Dependiendo de la naturaleza de la molécula de fármaco, diversos trastornos, tales como artritis reumatoide, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, infecciones por virus y otras infecciones, psoriasis, queratosis solar, cicatrización, curación de fracturas, verrugas y trastornos genéticos hereditarios tales como fibrosis quística, síndrome de Gorlin y ataxia-telangiectasia pueden tratarse con la sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se describe en el presente documento usado de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

55 Otra clase de moléculas de fármaco apropiadas son los ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos se pueden usar en forma de genes que codifican por ejemplo proteínas terapéuticas, moléculas de ARN antisentido, ribozimas, aptámeros de ARN, ARN horquillado corto (ARNhc), microARN u oligonucleótidos que forman estructuras tríplex. Alternativamente, los ácidos nucleicos se pueden emplear en forma de moléculas no codificantes tales como, por ejemplo moléculas antisentido de ADN o ARN sintéticas, ribozimas, ARNips, microARN, aptámeros, oligonucleótidos que forman estructuras tríplex, ácidos nucleicos peptídicos (PNA), oligonucleótidos de ADN o quiméricos "señuelo" de factores de transcripción para la reparación de mutaciones específicas en el paciente. Cuando sea apropiado, las moléculas de ácido nucleico pueden estar en forma de genes completos o fragmentos de ácido nucleico incorporados opcionalmente en una molécula de vector por ejemplo un plásmido o un vector viral. Esta última forma tiene aplicabilidad particular cuando la molécula de transferencia va a usarse en métodos de terapia génica en los que los genes son transferidos terapéuticamente a las células de un paciente. Esto se puede usar en el tratamiento

de muchas enfermedades tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares, infecciones virales y trastornos monogénicos tales como fibrosis quística.

5 Opcionalmente, uno u otro o ambos de la sal farmacéuticamente aceptable del agente fotosensibilizante y la molécula de fármaco que va a introducirse en las células se pueden unir a o se pueden asociar con o conjugar con moléculas portadoras, moléculas de selección como objetivo o vectores que pueden actuar para facilitar o incrementar la captación del agente fotosensibilizante o la molécula de fármaco o pueden actuar para dirigir o suministrar estas entidades a un tipo de célula, tejido o compartimento intracelular particular. Los ejemplos de sistemas vehículos incluyen polilisina, quitosanos, polietiliminas u otros policationes, sulfato de dextrano, diferentes lípidos catiónicos, liposomas, partículas de LDL reconstituidas o liposomas estabilizados estéricamente. 10 Estos sistemas portadores pueden mejorar generalmente la farmacocinética y pueden incrementar la captación celular de la molécula de fármaco y/o el agente fotosensibilizante y también pueden dirigir la molécula de fármaco y/o el agente fotosensibilizante a compartimentos intracelulares que son especialmente beneficiosos para obtener la internalización fotoquímica, pero que no tienen generalmente la capacidad de dirigir la molécula de fármaco y/o el agente fotosensibilizante a células específicas (por ejemplo células cancerígenas) o tejidos. Sin embargo, para 15 lograr esta selección como objetivo específica o selectiva de las moléculas portadoras, la molécula de fármaco y/o el agente fotosensibilizante se pueden asociar con, unir a o conjugar con moléculas de selección como objetivo específicas que mejorarán la captación celular específica de la molécula de fármaco en las células o tejidos deseados. Tales moléculas de selección como objetivo también pueden dirigir la molécula de fármaco a 20 compartimentos intracelulares que son especialmente beneficiosos para obtener la internalización fotoquímica.

Muchas moléculas de selección como objetivo diferentes se pueden emplear, por ejemplo tal como se describe en Curriel, D.T. (1999), Ann. New York Acad. Sci. 886, 158-171; Bilbao, G. et al. (1998), en Gene Therapy of Cancer (Walden et al., eds., Plenum Press, Nueva York), Peng K.W. y Russell S.J. (1999), Curr. Opin. Biotechnol. 10, 454-457; y Wickham T.J. (2000), Gene Ther. 7, 110-114. 25

La molécula portadora y/o molécula de selección como objetivo pueden asociarse, unirse o conjugarse con la molécula de fármaco, con el agente fotosensibilizante o ambos, y se pueden usar las mismas o diferentes moléculas portadoras o de selección como objetivo. Tales moléculas de selección como objetivo o vehículos también se 30 pueden usar para dirigir la molécula de fármaco a compartimentos intracelulares particulares que son especialmente beneficiosos para el empleo de la PCI, por ejemplo lisosomas o endosomas.

Las composiciones de la invención se pueden formular de manera convencional con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica. La naturaleza de la composición y los vehículos o materiales excipientes, dosificaciones, etc. se pueden seleccionar de manera rutinaria de acuerdo con la elección y la ruta deseada de administración, el propósito del tratamiento, etc. Las dosificaciones se pueden determinar del mismo modo de manera rutinaria y pueden depender de la naturaleza de la molécula de fármaco, el propósito del tratamiento, la edad del paciente, el modo de administración, etc. 35

Las composiciones se administrarán generalmente por vía tópica o sistémica. Las composiciones tópicas incluyen geles, cremas, ungüentos, pulverizaciones, lociones, pesarios, aerosoles, gotas, soluciones y cualquiera de las otras formas farmacéuticas, convencionales en la técnica. La administración tópica a sitios inaccesibles se puede lograr por medio de técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo por medio del uso de catéteres u otros sistemas apropiados de suministro de fármacos. 40

Preferiblemente, las composiciones se pueden proporcionar en una forma adaptada para la administración parenteral, por ejemplo por medio de una inyección intradérmica, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa, o por medio de infusión. Las formas farmacéuticas, alternativas incluyen por lo tanto suspensiones y soluciones que contienen la sal del agente fotosensibilizante opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes, convencionales. Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más vehículos o excipientes, por ejemplo, agentes adecuados de dispersión, agentes humectantes o de suspensión. Vehículos adecuados para la preparación de soluciones para inyección incluyen agua, solución salina y dextrosa. Se pueden usar otros diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, incluyendo soluciones de aminoácido, tales como Glavamin® (Fresenius Kabi), soluciones de carbohidratos tales como Glucos® (Braun), electrolitos, tales como soluciones de cloruro de sodio, solución de Ringer, soluciones de trometamol, o mezclas de cualquiera de los anteriores. 50 55

La dosis total, concentración y volumen de administración del agente fotosensibilizante y el fármaco variarán a lo largo de un gran intervalo dependiendo de varios factores. Los factores principales son: indicación (naturaleza de la enfermedad), fase de la enfermedad, sistema de órganos y elección del fármaco. 60

La concentración de los compuestos tal como se describió anteriormente en el presente documento en las composiciones depende del uso pretendido del compuesto, la naturaleza de la composición, el modo de administración, la afección que va a tratarse y el paciente y se puede variar o ajustar de acuerdo con la elección. Para su uso en la PCI, es importante que la concentración del agente fotosensibilizante sea tal que una vez 65

absorbido en la célula, por ejemplo dentro o asociado con, uno o más de sus compartimentos intracelulares y activado mediante la irradiación, una o más estructuras celulares son alteradas, por ejemplo uno o más compartimentos intracelulares son lisados o alterados. El agente fotosensibilizante se puede usar en una concentración de, por ejemplo, 0,5 a 100 mg por ml. Para los tratamientos de humanos *in vivo* el agente fotosensibilizante se puede usar en el intervalo de 0,05-20 mg/kg de peso corporal cuando se administra por vía sistémica o del 0,1-20 % en un disolvente para la aplicación tópica. El tiempo de incubación de las células con el agente fotosensibilizante (es decir el tiempo de "contacto") puede variar de algunos minutos a varias horas, por ejemplo incluso hasta 48 horas o más. El tiempo de incubación debe ser tal que el agente fotosensibilizante sea absorbido por las células apropiadas. La incubación de las células con el agente fotosensibilizante puede ir seguida opcionalmente por un período de incubación con un medio libre de agente fotosensibilizante antes de que las células sean expuestas a la luz y/o se administre la molécula de fármaco.

La determinación de las dosis apropiadas de moléculas de fármaco para su uso de acuerdo con la presente invención es una práctica rutinaria para un experto en la técnica. Cuando la molécula de fármaco es una proteína o un péptido, las moléculas de fármaco se usarían generalmente en dosis menores que 5 mg/kg (por ejemplo 0,1-5 mg/kg). Cuando la molécula de fármaco es un ácido nucleico, se puede usar aproximadamente 10^{-6} -1 g de ácido nucleico por inyección en humanos.

Después de la administración de un compuesto o composición tal como se describe en el presente documento, el área tratada se expone a la luz para lograr el efecto deseado. La etapa de irradiación de luz para activar el agente fotosensibilizante se puede efectuar de acuerdo con técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica. Las fuentes de luz adecuadas que son capaces de proporcionar la longitud de onda e intensidad de luz deseadas también son bien conocidas en la técnica. El tiempo durante el cual la superficie del cuerpo o las células se exponen a la luz en los métodos de la presente invención puede variar. Por ejemplo, la eficiencia de la internalización de la molécula de fármaco en el citosol parece incrementar con la exposición incrementada a la luz. Generalmente, la duración del tiempo para la etapa de irradiación está en el orden de minutos hasta varias horas, por ejemplo preferiblemente hasta 60 minutos, por ejemplo de 1 a 30 minutos, por ejemplo de 0,5 a 3 minutos o de 1 a 5 minutos o de 1 a 10 minutos por ejemplo de 3 a 7 minutos, y de preferencia aproximadamente 3 minutos, por ejemplo de 2,5 a 3,5 minutos. Las dosis de luz apropiadas pueden ser seleccionadas por un experto en la técnica y dependerán de la cantidad de agente fotosensibilizante acumulado en las células o tejidos objetivo. La irradiación se aplicará en general a un nivel de dosis de 40 a 200 julios/cm², por ejemplo a 100 julios/cm² en un intervalo de fluencia menor que 200 mW/cm². La irradiación con longitudes de onda de luz en el intervalo de 500-750 nm, por ejemplo de 550 a 700 nm, es particularmente adecuada para su uso *in vivo* en los métodos descritos en el presente documento.

Los métodos para la irradiación de diferentes áreas del cuerpo, por ejemplo por medio de lámparas o láseres, son bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo Van den Bergh, Chemistry in Britain, Mayo de 1986 páginas 430-439). Para las regiones inaccesibles, esto se puede lograr convenientemente usando fibras ópticas. Para algunos usos, se pueden requerir diversos dispositivos tales como catéteres para el suministro de luz a las áreas de interés.

La invención se describirá ahora con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos:

Los Ejemplos 1-6, 8-10, 12, 14-18 y 22 no forman parte de la invención.

Ejemplo 1 - Preparación de bis(monoetanolamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina ((MEA)₂-TPPS_{2a})

La bis(trietilamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina preparada a partir del ácido libre se disolvió en metanol y se añadió un exceso de etanolamina. La solución se agitó durante 15 minutos antes de que el disolvente se retirara a vacío a 30 °C con un evaporador rotatorio. Este procedimiento se repitió dos veces más.

Ejemplo 2 - Preparación de bis(meglumato) de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina ((Megl)₂-TPPS_{2a})

El disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina (200 mg, 0,26 mmol) se añadió a una solución de N-metil-D-glucamina (102 mg, 0,52 mmol) en agua desionizada (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos y la mezcla se liofilizó durante la noche. El compuesto del título se aisló como un material sólido de color rojo oscuro. Rendimiento: 310 mg (100 %).

Ejemplo 3 - Preparación de bis(tris(hidroximetil)metilamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina

((TRIS)₂-TPPS_{2a})

El disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina (200 mg, 0,26 mmol) se añadió a una solución de tris(hidroximetil)metilamina (63 mg, 0,52 mmol) en agua desionizada (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos y la mezcla se liofilizó durante la noche. El compuesto del título se aisló como un material sólido de color rojo oscuro. Rendimiento: 260 mg (100 %).

Ejemplo 4 - Preparación de bis(dietanolamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina

((DEA)₂-TPPS_{2a})

- 5 El disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina (100 mg, 0,13 mmol) se añadió a una solución de dietanolamina (27 mg, 0,26 mmol) en agua desionizada (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos y la mezcla se liofilizó durante la noche. El compuesto del título se aisló como un material sólido de color rojo oscuro. Rendimiento: 103 mg (80 %).

10 Ejemplo 5 - Preparación de bis(1-(2-hidroxietil)pirrolidina) de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina

((HEP)₂-TPPS_{2a})

- 15 El disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina (100 mg, 0,13 mmol) se añadió a una solución de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (30 mg, 0,26 mmol) en agua desionizada (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos y la mezcla se liofilizó durante la noche. El compuesto del título se aisló como un material sólido de color rojo oscuro. Rendimiento: 117 mg (90 %).

20 Ejemplo 6 - Preparación de bis(trietanolamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina

((TEA)₂-TPPS_{2a})

- 25 El disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina (100 mg, 0,13 mmol) se añadió a una solución de trietanolamina (39 mg, 0,26 mmol) en agua desionizada (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos y la mezcla se liofilizó durante la noche. El compuesto del título se aisló como un material sólido de color rojo oscuro. Rendimiento: 106 mg (79 %).

Ejemplo 7 - Preparación de bis(monoetanolamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-clorina

30 ((MEA)₂-TPCS_{2a})

- 35 La bis(trietilamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina preparada a partir del ácido libre se disolvió en metanol y se añadió un exceso de etanolamina. La solución se agitó durante 15 minutos antes de que el disolvente se retirara a vacío a 30 °C con un evaporador rotatorio. Este procedimiento se repitió dos veces más.

Ejemplo 8 - Preparación de bis(meglumato) de disulfonato de meso-tetrafenil-clorina

((Megl)₂-TPCS_{2a})

- 40 El disulfonato de meso-tetrafenil-clorina (100 mg, 0,13 mmol) se añadió a una solución de N-metil-D-glucamina (51 mg, 0,26 mmol) en agua desionizada (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos y la mezcla se liofilizó durante la noche. El compuesto del título se aisló como un material sólido de color rojo oscuro. Rendimiento: 157 mg (100 %).

45 Ejemplo 9 - Preparación de bis(tris(hidroximetil)metilamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-clorina

((TRIS)₂-TPCS_{2a})

- 50 El disulfonato de meso-tetrafenil-clorina (100 mg, 0,13 mmol) se añadió a una solución de tris(hidroximetil)metilamina (31 mg, 0,26 mmol) en agua desionizada (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos y la mezcla se liofilizó durante la noche. El compuesto del título se aisló como un material sólido de color rojo oscuro. Rendimiento: 157 mg (100 %).

55 Ejemplo 10 - Solubilidad de sales de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina (TPPS_{2a})

Se añadió agua en porciones de 0,2 ml a las diversas sales descritas en los Ejemplos 1 a 6 (aproximadamente 50 mg) en un tubo de ensayo. La mezcla se agitó hasta que las partículas sólidas se fragmentaron y se disolvieron.

| N.º de Ejemplo | Compuesto | Solubilidad mínima en agua |
|----------------|---|----------------------------|
| 1 | (MEA) ₂ -TPPS _{2a} | 42,3 mg/ml |
| 2 | (Megl) ₂ -TPPS _{2a} | 89,7 mg/ml |
| 3 | (TRIS) ₂ -TPPS _{2a} | 49,9 mg/ml |
| 4 | (DEA) ₂ -TPPS _{2a} | 31,4 mg/ml |
| 5 | (HEP) ₂ -TPPS _{2a} | 28,3 mg/ml |
| 6 | (TEA) ₂ -TPPS _{2a} | 32,1 mg/ml |

Las soluciones altamente concentradas de sales de TPPS_{2a} eran viscosas.

Ejemplo 11 - Solubilidad de sales de disulfonato de meso-tetrafenil-clorina (TPCS_{2a})

- 5 Se añadió agua en porciones de 0,2 ml a las diversas sales descritas en los Ejemplos 7 a 9 (aproximadamente 50 mg) en un tubo de ensayo. La mezcla se agitó hasta que las partículas sólidas se fragmentaron y se disolvieron.

| N.º de Ejemplo | Compuesto | Solubilidad mínima en agua |
|----------------|---|----------------------------|
| 7 | (MEA) ₂ -TPPS _{2a} | 34,9 mg/ml |
| 8 | (Megl) ₂ -TPPS _{2a} | 38,9 mg/ml |
| 9 | (TRIS) ₂ -TPPS _{2a} | 32,1 mg/ml |

Las soluciones altamente concentradas de sales de TPPS_{2a} eran viscosas.

10

Ejemplo 12 - Estabilidad de sales de disulfonato de meso-tetrafenil-porfirina (TPPS_{2a})

Las soluciones acuosas de sales de TPPS_{2a} (aproximadamente el 1 % en peso) se mantuvieron a 40 °C durante 31 días. Las soluciones se analizaron mediante HPLC (HP 1100). Las condiciones de HPLC fueron tal como sigue:

15

Columna: Agilent Extend C-18
Fase Móvil: 85 % de metanol, 15 % de agua
Flujo: 1,0 ml por minuto
Detector: Detector UV, 415 nm

| N.º de Ejemplo | Compuesto | Degradación |
|----------------|---|-----------------|
| 1 | (MEA) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |
| 2 | (Megl) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |
| 3 | (TRIS) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |
| 4 | (DEA) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |
| 5 | (HEP) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |
| 6 | (TEA) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |

20

Conclusión: todas las muestras fueron estables a 40 °C durante 31 días.

Ejemplo 13 – Estabilidad de sales de disulfonato de meso-tetrafenil-clorina (TPCS_{2a})

- 25 Las soluciones acuosas de sales de TPCS_{2a} (aproximadamente 1 % en peso) se mantuvieron a 40 °C durante 31 días. Las soluciones se analizaron mediante la HPLC (HP 1100) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 12.

| N.º de Ejemplo | Compuesto | Degradación |
|----------------|---|-----------------|
| 7 | (MEA) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |
| 8 | (Megl) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |
| 9 | (TRIS) ₂ -TPPS _{2a} | Sin degradación |

Conclusión: todas las muestras fueron estables a 40 °C durante 31 días.

30

Ejemplo 14 - Cápsula que contiene (MEA)₂-TPPS_{2a} para administración oral

(MEA)₂-TPPS_{2a} (30 mg) del Ejemplo 1 se mezcló volumétricamente con monohidrato de lactosa 0,15 mm (900 mg) (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) usando un mortero y una mano de mortero. El polvo se vertió en una cápsula de gelatina dura n.º 000 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega).

35

Ejemplo 15 - Solución estéril isotónica de (TRIS)₂-TPCS_{2a} sin tensioactivos

(TRIS)₂-TPCS_{2a} (30 mg) del Ejemplo 9 se disolvió en solución salina (cloruro de sodio al 0,9 %) (1,0 ml) usando una mezcladora (3M ESP CapMix) durante 2 minutos. La solución de color café estaba libre de materiales particulados (examinado por medio de un microscopio).

40

Ejemplo 16 - Kit que comprende (TRIS)₂-TPCS_{2a} y disolvente

- 45 Se preparó un kit que comprendía dos viales:

Composición del vial A: (TRIS)₂-TPCS_{2a} (20 mg) del Ejemplo 9 como polvo seco en un vial (100 ml)
Composición del vial B: Una solución acuosa (52 ml) que comprendía:

| | |
|-------------------------------|--------|
| Cloruro de sodio | 120 mM |
| Dihidrogenofosfato de potasio | 4,3 mM |
| Hidrogenofosfato de dipotasio | 4,3 mM |

fotosensibilidad en o cerca del sitio de la inyección lo que se observa frecuentemente con los agentes fotosensibilizantes en formulaciones no acuosas donde no es posible esta purga.

5 La población de pacientes incluía pacientes con cánceres de cabeza y cuello (carcinoma de células escamosas) osteosarcoma y metástasis cutáneas de cáncer de mama. La regresión clínica completa del tumor objetivo se indujo en todos los pacientes algunas semanas después del tratamiento, lo que muestra que la internalización fotoquímica mediada por TPCS_{2a} de bleomicina constituye un tratamiento eficiente de tumores sólidos, a través de varios tipos diferentes de tumores.

10 Ejemplo 22 - Composición de comprimido que comprende (MEA)₂-TPPS_{2a} para administración oral

| | |
|--|--------|
| (MEA) ₂ -TPPS _{2a} | 100 mg |
| Celulosa microcristalina | 800 mg |
| Croscarmelosa (Na) (AcDiSol) | 30 mg |
| Estearato de magnesio | 30 mg |

Se combinaron todos los ingredientes. Se comprimó un comprimido (diámetro del comprimido: 13 mm; peso del comprimido: 960 mg).

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo para su uso en un método de internalización fotoquímica, en la que dicha sal es la sal de bis(monoetanolamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-clorina (TPCS_{2a}).
2. Sal de bis(monoetanolamina) de disulfonato de meso-tetrafenil-clorina (TPCS_{2a}).
- 10 3. Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con la reivindicación 2, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. Un producto que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se define en la reivindicación 1, junto con un agente terapéutico para el uso simultáneo, por separado o secuencial en un método de internalización fotoquímica.
- 20 5. Un kit para su uso en un método de internalización fotoquímica que comprende:
(a) un primer recipiente que contiene una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se define en la reivindicación 1;
(b) un segundo recipiente que contiene un agente terapéutico; y
(c) cuando dicha sal está en forma sólida, un tercer recipiente que contiene una solución acuosa para disolver la sal antes del uso.
- 25 6. Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se define en la reivindicación 1, junto con un agente terapéutico.
- 30 7. Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se define en la reivindicación 1, junto con un agente terapéutico, para su uso en terapia.
- 35 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en la terapia contra el cáncer, terapia génica o terapia de oligonucleótidos.
- 40 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en la terapia de ARNip.
- 45 10. Uso de una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o un agente terapéutico para la preparación de un medicamento para su uso en terapia, en el que dicha sal del agente fotosensibilizante y dicho agente terapéutico se ponen en contacto o bien por separado, simultáneamente o de manera secuencial con células o tejidos de un paciente, y dichas células o tejidos se irradian con luz de una longitud de onda efectiva para activar dicho agente fotosensibilizante.
- 50 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha terapia es terapia contra el cáncer, terapia génica o terapia de oligonucleótidos.
- 55 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha terapia es terapia de ARNip.
13. Uso de una sal farmacéuticamente aceptable de un agente fotosensibilizante anfífilo tal como se define en la reivindicación 1 para la preparación de un agente terapéutico para su uso en un método de internalización fotoquímica.
14. Un producto, kit, composición o uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en los que dicho agente terapéutico es bleomicina.
15. Un producto, kit, composición o uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en los que dicho agente terapéutico comprende un componente de vacuna.