

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 780**

51 Int. Cl.:

**A61N 5/06** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 41/00** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2011 PCT/EP2011/061688**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO2012004399**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2011 E 11730030 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2590714**

54 Título: **Dispositivos que contienen composiciones secas para su uso en terapia fotodinámica**

30 Prioridad:

**09.07.2010 EP 10251232**

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

**29.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLEM, BJØRN;  
LANGE, NORBERT y  
GROSETH, MORTEN**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 620 780 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

Dispositivos que contienen composiciones secas para su uso en terapia fotodinámica

- 5 La presente invención se refiere a un dispositivo de irradiación que comprende composiciones farmacéuticas secas que comprenden un principio activo que es ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o un precursor o derivado de 5-ALA o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en el tratamiento fotodinámico (PDT) de cáncer, afecciones precancerosas y afecciones no cancerosas del cuello uterino.
- 10 El tratamiento fotodinámico (PDT) es una técnica relativamente nueva para el tratamiento de lesiones precancerosas, cáncer y enfermedades no cancerosas. La PDT implica la administración de un fotosensibilizador o un precursor del mismo a un área de interés. El fotosensibilizador o precursor del mismo se recoge en las células, donde un precursor de un fotosensibilizador se convierte en un fotosensibilizador. Tras la exposición del área de interés a la luz, se excita el fotosensibilizador, normalmente desde un estado triplete fundamental hasta un estado singlete excitado. Entonces se somete a un cruce intersistema a un estado triplete excitado de vida más larga. Una de las pocas especies químicas presentes en el tejido con un estado triplete fundamental es el oxígeno molecular. Cuando el fotosensibilizador y una molécula de oxígeno están en proximidad, puede tener lugar una transferencia de energía que permite que el fotosensibilizador se relaje a su estado singlete fundamental, y crean una molécula de oxígeno de estado singlete excitado. El oxígeno singlete es una especie química muy agresiva y reaccionará muy rápidamente con cualquier biomolécula cercana. Por último lugar, estas reacciones destructivas destruirán células mediante apoptosis o necrosis, por lo que, por ejemplo, las células cancerosas son selectivamente destruidas. Los mecanismos no son todavía completamente entendidos, pero los estudios sugieren que el resultado clínico, por ejemplo la selectividad por células cancerosas, no es debido a la captación selectiva por células cancerosas. Más bien, hay niveles similares de captación en todos los tipos de células, pero los procesos de conversión y eliminación son diferentes en células malignas y generalmente en células metabólicamente activas, tales como células inflamadas o infectadas, que conducen a un gradiente de concentración entre tejido canceroso y normal.

Se conocen varios fotosensibilizadores y se describen en la bibliografía que incluye ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y ciertos derivados del mismo, por ejemplo ésteres de 5-ALA. El 5-ALA y los ésteres de 5-ALA son precursores de fotosensibilizadores que se convierten en fotosensibilizadores, es decir, protoporfirinas, tales como la protoporfirina IX (PpIX). Actualmente están en uso clínico varios productos farmacéuticos que comprenden 5-ALA o un éster del mismo para PDT. Uno de ellos es Metvix<sup>®</sup>, un producto dérmico en forma de una crema que comprende éster metílico de 5-ALA (Galderma, Suiza), para el tratamiento fotodinámico de queratosis actínica y carcinoma de células basales. Otro es Levulan Kerastick<sup>®</sup> (DUSA Pharmaceuticals, Canadá), un producto para el tratamiento fotodinámico de queratosis actínica que contiene 5-ALA.

Una de las infecciones más graves del cuello uterino es una infección por el virus del papiloma humano (VPH) que puede desarrollarse en cáncer de cuello uterino. La infección por VPH es un factor común en el desarrollo de casi todos los casos de cáncer de cuello uterino. Las estimaciones de la prevalencia de infecciones por VPH varían, pero pueden normalmente ser de aproximadamente el 30 % en todas las mujeres. Recientemente, se han desarrollado vacunas para el VPH tales como Gardasil<sup>®</sup> y Cervarix<sup>®</sup>. Sin embargo, el cáncer de cuello uterino sigue siendo una enfermedad potencialmente mortal. El cáncer se diagnostica desafortunadamente frecuentemente tarde, ya que los síntomas pueden estar ausentes hasta que el cáncer se ha desarrollado a una fase tardía. Un posible signo temprano del cáncer de cuello uterino es la hemorragia vaginal. El cáncer de cuello uterino se diagnostica basándose en procedimientos de biopsia. El principal tratamiento es la cirugía, sin embargo, pueden usarse radiación y quimioterapia en las etapas tardías de la enfermedad. El pronóstico de los pacientes con cáncer de cuello uterino depende de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Las infecciones por VPH pueden también afectar otras partes del aparato reproductor femenino, tales como la vagina, y esta infección puede desarrollarse en cáncer vaginal. Son posibles múltiples 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 anormal de células escamosas sobre la superficie del cuello uterino. Correspondiente a esto, la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA), también conocida como displasia vaginal, es la transformación potencialmente premaligna y crecimiento anormal de células escamosas en la vagina, normalmente en el 1/3 superior de la vagina (puede ser confluyente con lesiones cervicales). La mayoría de los casos de tal displasia siguen siendo estables, o se eliminan por el sistema inmunitario del cuerpo sin intervención. Sin embargo, un pequeño porcentaje de casos progresan para convertirse en cáncer, normalmente carcinoma de células escamosas (CCE), si se deja sin tratar. Una causa importante de NIC y NIVA es la infección crónica de los órganos afectados o tejido con VPH, especialmente el VPH de alto riesgo tipos 16 o 18.

Se han identificado más de 100 tipos de VPH. Aproximadamente una docena de estos tipos de VPH parecen producir displasia cervical y puede conducir al desarrollo de cáncer de cuello uterino. El cambio microscópico más temprano correspondiente a la NIC es la displasia del revestimiento epitelial o de la superficie del cuello uterino, que es esencialmente indetectable por la mujer. Cambios celulares asociados a infección por VPH, tales como coilocitos, también se observan comúnmente en NIC. La NIC es normalmente descubierta por una prueba de detección, la citología vaginal o prueba de Papanicolaou, por la que también puede diagnosticarse NIVA. El fin de estas pruebas

es detectar los cambios pronto, mientras que no haya progresado todavía a carcinoma invasivo, y es más fácil de curar. Una citología vaginal anormal puede conducir a una recomendación de colposcopia del cuello uterino y/o vagina durante la cual estos órganos y tejidos se examinan con aumento. Puede aplicarse solución de ácido acético o solución de yodo a la superficie para mejorar la visualización de áreas anormales. Se toma una biopsia de cualquier área de aspecto anormal, ya que puede diagnosticarse displasia cervical y vaginal por examen histológico de especímenes de biopsia.

Métodos usados para tratar la neoplasia intraepitelial anteriormente mencionada requieren eliminación o destrucción del epitelio enfermo del cuello uterino, que incluye la zona transformacional y la vagina. Estos métodos incluyen extirpación, criocauterio, electrocauterio, cauterio láser, LEEP (cuello uterino) y conización cervical. Todos los métodos dichos pueden tener efectos secundarios, como estenosis (cervical), concepción comprometida, insuficiencia cervical con administración prematura y bebés de peso bajo al nacer, infecciones y hemorragia. El procedimiento provoca ansiedad al paciente y de ahí que siga existiendo una necesidad médica de un tratamiento de preservación de tejido de tal neoplasia intraepitelial. La PDT ha demostrado ser una alternativa tal con los pacientes tratados que muestran buenas tasas de respuesta.

En PDT de NIC se han usado tanto 5-ALA como los ésteres de 5-ALA. K. Bodner et al., *Anticancer Res* 2003, 23(2C): 1785-1788 usaron una solución de 5-ALA (12 % en peso/volumen) en solución acuosa al 0,9 % de NaCl que contiene 1 % de EDTA (peso/volumen). La solución de 5-ALA se preparó justo antes de realizar la PDT. A. Barnett et al, *Int. J. Cancer*, 103, 829-832 (2003) han usado una solución al 3 % o 5 % (peso/peso) de 5-ALA en *Intrasite Gel*<sup>®</sup> que se preparó inmediatamente antes de uso. *Intrasite Gel* es un hidrogel que comprende 2,3 % de un polímero de carboximetilcelulosa (CMC) modificada junto con propilenglicol (20 %) como humectante y conservante. P. Hillemanns et al., *Int. J. Cancer*: 81, 34-38 (1999) usaron clorhidrato de 5-ALA que se disolvió recientemente en solución acuosa estéril al 0,9 % de NaCl a una concentración final de 20 % (peso/peso) que contenía propilenglicol y se ajustó a pH 5,5 usando NaHCO<sub>3</sub>. P. Soergel et al., *Lasers in Surgery and Medicine* 40:611-615, 2008 usaron éster hexílico de 5-ALA que se aplicó en una formulación de termogel. Como base de termogel, Lutrol F-127, se usó un poloxámero bioadhesivo que se proporcionó como un polvo y el termogel tuvo que prepararse en el sitio añadiendo agua estéril. El termogel que contenía éster hexílico de 5-ALA tuvo que prepararse poco antes de la aplicación.

Como se observó anteriormente, se han usado formulaciones recién preparadas de 5-ALA y ésteres de 5-ALA para PDT de NIC debido a la estabilidad limitada de estos compuestos, que a su vez limita la estabilidad en almacén de los productos farmacéuticos en los que están presentes.

Se han adoptado varias estrategias diferentes para intentar vencer este problema de estabilidad: se han desarrollado formulaciones que presentan estabilidad potenciada, alternativamente, las preparaciones farmacéuticas se transportan y guardan en condiciones frías.

El documento WO 2010/142457 desvela composiciones semi-sólidas para su uso en el tratamiento de neoplasia intraepitelial en el aparato reproductor femenino. Las formulaciones semi-sólidas (por ejemplo, pomadas, pastas, cremas o geles) presentan una estabilidad sorprendentemente potenciada. El documento WO 2009/074811 desvela productos farmacéuticos sólidos para su uso en PDT de cáncer y afecciones no cancerosas como infecciones por VPH en el aparato reproductor femenino. Dichos productos farmacéuticos sólidos pueden ser para administración en forma de un supositorio o pesario y presentar estabilidad potenciada. *Metvix*<sup>®</sup>, una formulación en crema que contiene éster metílico de 5-ALA, se almacena en condiciones frías.

Estos enfoques, sin embargo, tienen desventajas. Por ejemplo, no es siempre conveniente transportar y guardar medicinas en condiciones frías.

Ahora han sido desarrollados dispositivos de irradiación para llevar a cabo PDT para el tratamiento de cáncer, afecciones pre-cancerosas y afecciones no cancerosas en el cuello uterino, es decir, infecciones por VPH y NIC, véase el documento WO 2010/078929, Photocure ASA. El dispositivo de irradiación se inserta completamente en la vagina y su superficie de tratamiento cubre el hocico de tenca y la abertura del cuello uterino. El dispositivo es independientemente operable mientras está dentro del paciente. Tal dispositivo contiene un área para llevar un fármaco, por ejemplo una composición que comprende un fotosensibilizador o un precursor del mismo. El dispositivo puede usarse en combinación con las composiciones semi-sólidas descritas en el documento WO 2010/142457: la composición semi-sólida se aplica al área para llevar el fármaco sobre un dispositivo tal, el dispositivo más fármaco se inserta en la vagina y se pone en el sitio de tratamiento, por ejemplo sobre el hocico de tenca.

La provisión de un dispositivo de PDT listo para uso integrado, es decir, un dispositivo de PDT que contiene el fármaco como se ha descrito anteriormente, garantizaría que el fármaco se usara en una concentración precisa que garantiza el éxito del tratamiento. Esto es particularmente importante en el tratamiento de la mayoría de las enfermedades que incluyen cáncer donde puede ser crítico que se administre la dosificación correcta y eficiente de terapéutico. Además, un dispositivo de PDT listo para uso integrado sería el más conveniente para profesionales médicos, ya que no necesitan gastar tiempo aplicando el fármaco al área para llevar un fármaco sobre dicho dispositivo antes de que puedan aplicar el dispositivo al paciente.

Por lo tanto, existe la necesidad de formulaciones alternativas de 5-ALA y ésteres de 5-ALA y así productos farmacéuticos que comprendan 5-ALA y éster de 5-ALA para su uso en PDT de cáncer, afecciones pre-cancerosas y afecciones no cancerosas, preferentemente para su uso en PDT de infecciones por VPH, por ejemplo infecciones por VPH del cuello uterino y vagina.

5 Los presentes inventores han encontrado ahora sorprendentemente que composiciones secas que comprenden como principio activo 5-ALA o un derivado del mismo (por ejemplo, un éster de ALA) son adecuadas para su uso en el tratamiento fotodinámico de cáncer, afecciones pre-cancerosas y afecciones no cancerosas. Tales composiciones secas pueden fabricarse de tal forma que formen una película o un recubrimiento delgado que cubre/reviste un área para llevar el fármaco contenido en un dispositivo emisor de luz, es decir, dispositivo de irradiación, que se usa en el tratamiento fotodinámico. Los dispositivos pueden, por ejemplo, estar sellados herméticos al aire y a la humedad, de forma que el dispositivo más el fármaco contenido en la composición seca dentro de dicho dispositivo tengan una larga estabilidad en almacén a temperatura ambiente, por ejemplo hasta 5 años. Tal dispositivo más composición seca son fáciles de manipular por el personal sanitario. En uso, el dispositivo más fármaco se coloca en el sitio de tratamiento. Tal sitio de tratamiento es un entorno húmedo en una cavidad corporal del cuerpo animal humano o no humano, concretamente la superficie revestida de mucosa sobre el cuello uterino. Tras el contacto del dispositivo/área sobre dicho dispositivo que lleva la composición seca que comprende el principio activo, el agua y los fluidos contenidos en la mucosa reaccionan con la composición seca y producen la disgregación / disolución de dicha composición seca, tras lo cual el principio activo se libera, es absorbido por las células, se convierte en un fotosensibilizador activo y se forma protoporfirina (PpIX). El dispositivo se activa y emite luz para el tratamiento fotodinámico cuando se alcanza un nivel de PpIX terapéuticamente eficaz. Los dispositivos de irradiación que contienen tales composiciones secas y tales composiciones secas pueden usarse en el diagnóstico fotodinámico (PDD) de cáncer, afecciones pre-cancerosas y afecciones no cancerosas.

25 La invención proporciona un dispositivo de irradiación según la reivindicación 1.

Aunque se prefiere que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento deban estar sustancialmente libres de cualquier disolvente (por ejemplo, agua), éstas pueden, sin embargo, contener disolvente residual. El término "seco" debe así interpretarse por consiguiente. Composiciones preferidas son aquellas que están sustancialmente libres de disolvente, por ejemplo aquellas preparadas por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento. Tales procesos no necesitan implicar el uso de cualquier medio posterior para reducir o eliminar adicionalmente cualquier disolvente residual. Como se observa anteriormente, el uso de las composiciones secas garantiza que el dispositivo (que incluye la composición) tenga una larga estabilidad en almacén. También es importante el embalaje y el almacenamiento del dispositivo en un entorno libre de humedad.

30 El término "afección pre-cancerosa" indica una enfermedad, síndrome o hallazgo que, si se deja sin tratar, puede conducir a cáncer, por ejemplo displasia y neoplasia.

El término "afecciones no cancerosas" incluye lesiones anormales con ningún potencial maligno o potencial maligno bajo tal como hiperplasia y lesiones de escasa malignidad, infecciones tales como infecciones virales, bacterianas o fúngicas, preferentemente infección por VPH, o inflamación.

40 El término "principio activo" indica 5-ALA y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, precursores de 5-ALA y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y derivados de 5-ALA y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

45 El término "precursor de 5-ALA" indica compuestos que se convierten metabólicamente en 5-ALA y así son esencialmente equivalentes al mismo. Así, el término "precursor de 5-ALA" cubre precursores biológicos para protoporfirina en la vía metabólica para la biosíntesis de hemo.

El término "derivado de 5-ALA" indica 5-ALA químicamente modificado, es decir, 5-ALA que se ha sometido a una derivación química tal como sustitución de un grupo químico o adición de otro grupo químico para modificar o cambiar cualquiera de sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad o lipofilia. La derivación química se lleva a cabo preferentemente en el grupo carboxi de 5-ALA, en el grupo amino de 5-ALA o en el grupo ceto de 5-ALA, más preferentemente en el grupo carboxi o el grupo amino de 5-ALA. Derivados preferidos incluyen ésteres, amidas y éteres de 5-ALA, los más preferidos los ésteres de 5-ALA.

50 El término "sal farmacéuticamente aceptable" indica una sal que es adecuada para su uso en el producto farmacéutico seco y que cumple los requisitos relacionados con, por ejemplo, la seguridad, biodisponibilidad y tolerabilidad (véase, por ejemplo, P. H. Stahl et al. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002)

60 El dispositivo de irradiación de la invención es un dispositivo para la inserción completa y segura en la vagina, y es independientemente operacional mientras que está localizado en la vagina. El dispositivo de irradiación comprende, además del área para llevar la composición farmacéutica, un alojamiento adaptado para ser completamente insertado y asegurado en la vagina, encerrando el alojamiento un sistema de lámpara de LED y una fuente de alimentación para alimentar el sistema de lámpara de LED. Tales dispositivos se describen, por ejemplo, en el documento WO2010/078929.

65 El dispositivo comprende además una superficie de tratamiento, es decir, una superficie donde el sistema de

lámpara de LED está dispuesto para emitir radiación de y que dirige y/o enfoca la irradiación sobre el cuello uterino dentro de la vagina que está en necesidad de tratamiento fotodinámico. El área para llevar la composición farmacéutica seca es la propia área de tratamiento.

5 Como un ejemplo, el dispositivo está preferentemente formado como los dispositivos en las Fig. 1-3 y 6-7 del documento WO 2010/078929, es decir, que comprende una porción de alojamiento superior que es aproximadamente de forma troncocónica y cuyo extremo delantero forma una superficie de tratamiento que está formada de manera que cubra, en uso, el hocico de tenca y la abertura del cuello uterino, proporcionando así irradiación a dichas áreas. La superficie de tratamiento forma un depósito para alojar la composición farmacéutica  
10 seca.

En una realización, la composición farmacéutica seca está en forma de un polvo, es decir, un sólido a granel seco compuesto de un gran número de partículas muy finas, más preferentemente en forma de un polvo comprimido, es decir, que ha perdido su capacidad para fluir. En otra realización, la composición farmacéutica seca está en forma de una torta, es decir, sólido a granel seco formado en un pequeño bloque. En una realización preferida, la composición farmacéutica seca está en forma de una película, es decir, una o más capas (delgadas) de material seco/secado, preferentemente una película relativamente homogénea que cubre sustancialmente la superficie de tratamiento completa. En otra realización preferida, esta película se une bien y permanece bien unida a la superficie de  
15 tratamiento, es decir, es relativamente estable bajo tensión mecánica que puede producirse durante el transporte y el envío del dispositivo de irradiación que comprende la composición farmacéutica seca.

La composición farmacéutica seca puede obtenerse y depositarse sobre el dispositivo por cualquier método produciendo una deposición de la composición farmacéutica seca en el área para llevarla (en lo sucesivo también indicada "área de deposición").  
25

En una realización, la composición farmacéutica seca puede obtenerse como una película por procesos de recubrimiento de película conocidos en la técnica, preferentemente por recubrimiento por inmersión o recubrimiento por pulverización.

30 Las técnicas de recubrimiento por inmersión pueden describirse como un proceso donde el sustrato que va a recubrirse se sumerge en un líquido y entonces se saca con un velocidad de extracción bien definida bajo condiciones de temperatura y atmosféricas controladas. El espesor de recubrimiento se define principalmente por la velocidad de extracción, por el contenido de sólidos y la viscosidad del líquido. En un proceso de recubrimiento por inmersión, el área de deposición del dispositivo según la invención se sumerge en un líquido, es decir, una solución o dispersión del principio activo y opcionalmente uno o más polímeros y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables en uno o más disolventes adecuados. El área de deposición se extrae del líquido, por lo que el líquido se deposita. La extracción se lleva a cabo preferentemente a una velocidad constante para lograr un recubrimiento uniforme. Simultáneamente, el exceso de líquido se drena de la superficie del área de deposición. El disolvente se evapora del líquido, formando una película. Este proceso puede ser acelerado proporcionando calor. Para disolventes volátiles tales como alcoholes inferiores, la evaporación ya empieza durante las etapas de deposición y drenaje. El recubrimiento por inmersión es especialmente adecuado para dispositivos que comprenden un alojamiento alargado que incluye una superficie de tratamiento alrededor de su superficie circunferencial externa, por ejemplo los dispositivos mostrados en las Fig. 5A y 5B del documento WO 2010/078929. El dispositivo que contiene la composición farmacéutica seca así obtenida se sella en una bolsa hermética al aire/hermética a la humedad.  
45 Alternativamente, el área para llevar la composición farmacéutica seca se cubre/sella de forma que ésta sea hermética a la humedad.

El recubrimiento por pulverización implica atomizar o aerosolizar el líquido, es decir, una solución o dispersión del principio activo y opcionalmente uno o más polímeros y/u opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables en uno o más disolventes adecuados, por una pistola de pulverización y recubriendo el área de deposición del dispositivo según la invención. Preferentemente, la pistola de pulverización puede ajustarse horizontalmente, verticalmente y angularmente y puede ser girada también. Pueden usarse calentadores para acelerar la evaporación del (de los) disolvente(s). El recubrimiento por pulverización es adecuado para tanto dispositivos que incluyen una superficie de tratamiento alrededor de su superficie circunferencial externa como un depósito. El dispositivo o, si el dispositivo comprende módulos, el módulo que contiene la composición farmacéutica seca así obtenida, se sella en una bolsa hermética al aire / hermética a la humedad. Alternativamente, el área para llevar la composición farmacéutica seca se cubre / sella de forma que ésta sea hermética a la humedad.  
50

En otra realización, la composición farmacéutica seca se obtiene por evaporación de disolvente. Se prepara un líquido disolviendo o suspendiendo el principio activo y opcionalmente uno o más polímeros y/u opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables en uno o más disolventes adecuados, preferentemente disolventes con un bajo punto de ebullición como, por ejemplo, alcoholes inferiores, éteres etc. El líquido así obtenido se aplica al área de deposición, por ejemplo se carga en el depósito. El dispositivo o, si el dispositivo comprende módulos, el módulo que contiene el área de deposición, se expone al calor durante un periodo que es lo suficiente largo como para lograr la evaporación completa del (de los) disolvente(s). Durante ese periodo, el dispositivo puede moverse, por ejemplo girarse para promover la evaporación y para garantizar una distribución homogénea del líquido.  
60  
65

Dependiendo de los parámetros de la evaporación como la temperatura y la humedad, y la cantidad de líquido aplicada a un área de deposición dada, la composición farmacéutica seca se obtiene como una película o torta. El dispositivo o, si el dispositivo comprende módulos, el módulo que contiene la composición farmacéutica seca así obtenida, se sella en una bolsa hermética al aire / hermética a la humedad. Alternativamente, el área para llevar la composición farmacéutica seca se cubre/sella de forma que ésta sea hermética a la humedad.

En una realización preferida, la composición farmacéutica seca se obtiene por liofilización. Brevemente, en general, el proceso de liofilización consiste en tres etapas: congelación, secado primario y secado secundario. Se congela primero un líquido, es decir, solución o suspensión del (de los) compuesto(s) que va(n) a liofilizarse. Normalmente, las temperaturas de congelación son entre -50 y -80 °C, dependiendo de qué disolvente(s) se usa(n). Durante la fase de secado primario, se reduce la presión y se suministra calor suficiente al líquido congelado para que sublime el disolvente, normalmente agua. En la fase de secado secundario, se eliminan las moléculas de disolvente sin congelar. Para obtener la composición farmacéutica seca según la invención por liofilización, se prepara un líquido disolviendo o suspendiendo el principio activo y opcionalmente uno o más polímeros y/o opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables en un disolvente adecuado, normalmente agua. Sin embargo, también es posible usar mezclas de disolventes, por ejemplo agua y alcoholes tales como etanol. El líquido así obtenido se aplica al área de deposición, por ejemplo se carga en el depósito. El dispositivo puede enfriarse y/o moverse, por ejemplo girarse, durante la aplicación del líquido. El dispositivo o, si el dispositivo comprende módulos, el módulo que contiene el área de deposición, se congela, por ejemplo se congela rápidamente para evitar la formación de cristales más grandes. El dispositivo o módulo se liofiliza entonces como se describe antes. La composición farmacéutica seca normalmente se obtiene en forma de una torta, un polvo (que puede comprimirse adicionalmente) o preferentemente una película. El dispositivo o, si el dispositivo comprende módulos, el módulo que contiene la composición farmacéutica seca así obtenida, se sella en una bolsa hermética al aire / hermética a la humedad. Alternativamente, el área para llevar la composición farmacéutica seca se cubre/sella de forma que ésta sea hermética a la humedad.

Equipo específico para el recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización y liofilización está comercialmente disponible.

El uso de 5-ALA y derivados del mismo, por ejemplo ésteres de 5-ALA, en PDT y PDD es muy conocido en la bibliografía científica y de patentes, véanse, por ejemplo, los documentos WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120, WO 2003/041673 y US 6.034.267.

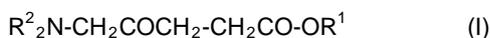
Todos aquellos derivados de 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para su uso en los métodos descritos en el presente documento.

La síntesis de 5-ALA se conoce en la técnica. Además, el 5-ALA y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están comercialmente disponibles, por ejemplo de Sigma Aldrich.

Los derivados de 5-ALA útiles según la invención puede ser cualquier derivado de 5-ALA capaz de formar protoporfirinas, por ejemplo PpIX o un derivado de PpIX *in vivo*. Normalmente, tales derivados serán un precursor de PpIX o de un derivado de PpIX, por ejemplo un éster de PpIX en la vía biosintética para hemo y que son, por tanto, capaces de inducir una acumulación de PpIX tras la administración *in vivo*. Precursores adecuados de PpIX o derivados de PpIX incluyen profármacos de 5-ALA que podrían ser capaces de formar 5-ALA *in vivo* como un producto intermedio en la biosíntesis de PpIX o que pueden convertirse, por ejemplo enzimáticamente, en porfirinas sin formar 5-ALA como un producto intermedio. Los ésteres de 5-ALA y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están entre los compuestos preferidos para su uso en la invención descrita en el presente documento.

Se prefieren los ésteres de 5-ALA que están opcionalmente N-sustituídos para su uso en la invención. Son particularmente preferidos aquellos compuestos en los que el grupo 5-amino está sin sustituir, es decir, ésteres de 5-ALA. Tales compuestos son generalmente conocidos y se describen en la bibliografía, véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/28412 y WO 02/10120 a Photocure ASA, WO 03/041673 y en N. Fotinos et al., Photochemistry and Photobiology 2006: 82, 994-1015.

Ésteres resultantes de una reacción de 5-ALA con alcanoles sin sustituir o sustituidos, es decir, ésteres alquílicos y ésteres alquílicos sustituidos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son derivados de 5-ALA especialmente preferidos para su uso en la invención. Ejemplos de tales ésteres de 5-ALA preferidos incluyen aquellos de fórmula general I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir; y

R<sup>2</sup> representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R<sup>1</sup>

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", a menos que se establezca de otro modo, incluye

cualquier grupo de hidrocarburo alifático de cadena larga o corta, cíclico, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado. Los grupos alquilo insaturados pueden estar mono- o poliinsaturados e incluir tanto grupos alqueno como alquino. A menos que se establezca de otro modo, tales grupos alquilo pueden contener hasta 40 átomos de carbono. Sin embargo, se prefieren grupos alquilo que contienen hasta 30 átomos de carbono, preferentemente hasta 10, particularmente preferentemente hasta 8, especialmente preferentemente hasta 6 átomos de carbono.

En compuestos de fórmula I, los grupos  $R^1$  son grupos alquilo sustituidos o sin sustituir. Si  $R^1$  es un grupo alquilo sustituido, uno o más sustituyentes están tanto unidos al grupo alquilo y/o interrumpen el grupo alquilo. Sustituyentes adecuados que están unidos al grupo alquilo son aquellos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, aciloxi, alcoxycarbonilo, amino, arilo, nitro, oxo, flúor,  $-SR^3$ ,  $-NR^3_2$  y  $-PR^3_2$ , en las que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ . Sustituyentes adecuados que interrumpen el grupo alquilo son aquellos seleccionados de  $-O-$ ,  $-NR^3-$ ,  $-S-$  o  $-PR^3$ .

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

Como se usa en el presente documento, el término "grupo arilo" indica un grupo aromático que puede o puede no contener heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre. Se prefieren grupos arilo que no contienen heteroátomos. Grupos arilo preferidos comprenden hasta 20 átomos de carbono, más preferentemente hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo, 10 o 6 átomos de carbono. Realizaciones preferidas de grupos arilo son fenilo y naftilo, especialmente fenilo. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, más preferentemente uno o dos, sustituyentes. Preferentemente, el grupo arilo está sustituido en la posición meta o para, lo más preferentemente la posición para. Sustituyentes adecuados incluyen haloalquilo, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi, preferentemente grupos alcoxi que contienen 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, por ejemplo yodo, bromo, cloro o flúor, preferentemente cloro y flúor, nitro y alquilo  $C_{1-6}$ , preferentemente alquilo  $C_{1-4}$ . Grupos alquilo  $C_{1-6}$  preferidos incluyen metilo, isopropilo y t-butilo, particularmente metilo. Sustituyentes arilo particularmente preferidos son cloro y nitro. Sin embargo, todavía más preferentemente el grupo arilo está sin sustituir.

Tales grupos  $R^1$  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]. Tales grupos  $R^1$  más preferidos son bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo y 4-clorobencilo. El más preferido es bencilo.

Si  $R^1$  es un grupo alquilo sustituido, se prefieren uno o más sustituyentes oxo. Preferentemente, tales grupos son grupos alquilo  $C_{4-12}$  de cadena lineal que están sustituidos con uno o más grupos oxo, preferentemente con uno a cinco grupos oxo. Los grupos oxo están preferentemente presentes en el grupo alquilo sustituido en un orden alternante, es decir, que produce sustituyentes de polietilenglicol cortos. Ejemplos preferidos de tales grupos incluyen 3,6-dioxa-1-octilo y 3,6,9-trioxa-1-decilo. En otra realización preferida,  $R^1$  es un grupo alquilo interrumpido por uno o más átomos de oxígeno (grupo éter o poliéter), preferentemente un alquilo  $C_{4-12}$  de cadena lineal y más preferentemente un grupo alquilo  $C_{6-10}$  de cadena lineal que está interrumpido por 1 a 4 átomos de oxígeno, más preferentemente un grupo polietilenglicol de cadena lineal  $-(CH_2)_2-O)_n$  siendo n un número entero de 1 a 5.

Si  $R^1$  es un grupo alquilo sin sustituir, se prefieren grupos  $R^1$  que son grupos alquilo de cadena lineal o ramificada saturada. Si  $R^1$  es un grupo alquilo de cadena lineal saturado, se prefieren grupo alquilo  $C_{1-10}$  de cadena lineal. Ejemplos representativos de grupos alquilo de cadena lineal adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-octilo. Particularmente se prefieren grupo alquilo  $C_{1-6}$  de cadena lineal, lo más particularmente se prefieren metilo y n-hexilo. Si  $R^1$  es un grupo alquilo ramificado saturado, tales grupos alquilo ramificados consisten preferentemente en un tallo de 4 a 8, preferentemente 5 a 8 átomos de carbono de cadena lineal y dicho tallo está ramificado por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$ , preferentemente grupos alquilo  $C_{1-2}$ . Ejemplos de tales grupos alquilo ramificados saturados incluyen 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 3, 3-dimetil-1-butilo.

En compuestos de fórmula I, cada  $R^2$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo  $R^1$ . Particularmente preferido para su uso en la invención son aquellos compuestos de fórmula I en los que al menos un  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno. En compuestos especialmente preferidos, cada  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan como principios activos en las composiciones farmacéuticas secas de la invención, en la que  $R^1$  es metilo o hexilo, más preferentemente n-hexilo y ambos  $R^2$  representan hidrógeno, es decir, éster metílico de 5-ALA, éster hexílico de 5-ALA y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente las sales de HCl. El compuesto preferido para su uso como principios activos en las composiciones farmacéuticas secas de la invención es éster hexílico de 5-ALA y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente la sal de HCl o sales de ácido sulfónico o sales de derivados de ácido sulfónico.

Pueden prepararse ésteres de 5-ALA y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en la invención por cualquier procedimiento convencional disponible en la materia, por ejemplo como se describe en los

documentos WO 96/28412, WO 02/10120, WO 03/041673 y en N. Fotinos et al., Photochemistry and Photobiology 2006: 82, 994-1015 y las referencias de bibliografía citadas en su interior. Brevemente, pueden prepararse ésteres de 5-ALA haciendo reaccionar 5-ALA con el alcohol apropiado en presencia de un catalizador, por ejemplo un ácido. Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de ésteres de 5-ALA como se describe anteriormente en este documento haciendo reaccionar una sal de 5-ALA farmacéuticamente aceptable, por ejemplo clorhidrato de 5-ALA, con el alcohol apropiado. Alternativamente, pueden estar comercialmente disponibles compuestos para su uso en la invención como éster metílico de 5-ALA o éster hexílico de 5-ALA, por ejemplo de Photocure ASA, Noruega.

Los ésteres de 5-ALA para su uso en la invención pueden estar en forma de una amina libre, por ejemplo -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2</sup> o -NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup> o preferentemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales preferentemente son sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, derivados de ácido clorhídrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfónico y sulfónico, las sales de ésteres de ALA y los últimos ácidos se describen en el documento WO2005/092838 a Photocure ASA. Un ácido preferido es el ácido clorhídrico, HCl. Ácidos adicionalmente preferidos son derivados de ácido sulfónico y ácido sulfónico. Procedimientos para la formación de sales son convencionales en la materia y se describen, por ejemplo, en el documento WO2005/092838.

En una realización preferida, la composición farmacéutica seca comprende:

- a) un éster de 5-ALA de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir; y  
R<sup>2</sup> representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R<sup>1</sup>;

- b) uno o más polímeros que tienen buenas propiedades formadoras de película y/o buenas propiedades formadoras de gel; y  
c) opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, R<sup>1</sup> de fórmula (I) representa un grupo alquilo sin sustituir, preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado saturado sin sustituir, más preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> de cadena lineal saturado sin sustituir. Lo más preferido, dicho éster de 5-ALA es éster hexílico de 5-ALA y en otra realización preferida, dicha sal farmacéuticamente aceptable de éster hexílico de 5-ALA es la sal de HCl o una sal de ácido sulfónico o sal de derivado de ácido sulfónico, tal como mesilato, tosilato o napsilato.

Composiciones farmacéuticas secas que consisten esencialmente (por ejemplo que consisten solo) en el principio activo se obtienen preferentemente liofilizando un líquido (solución o suspensión) del agente activo en un disolvente adecuado, preferentemente agua. Normalmente, se obtiene una torta o polvo, el último puede comprimirse.

El principio activo se libera de la composición farmacéutica seca en un entorno húmedo, es decir, tras el contacto con una superficie revestida de mucosa tal como el revestimiento del cuello uterino.

Según la invención, uno o más polímeros y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en la composición farmacéutica seca. Uno o más polímeros preferidos son polímeros que tienen buenas propiedades formadoras de película y/o buenas propiedades formadoras de gel. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables preferidos están seleccionados de uno o más de los siguientes compuestos: plastificantes, agentes colorantes y espesantes. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes en la composición farmacéutica seca son disgregantes, agente mucoadhesivos, agentes potenciadores de la penetración superficial y agentes quelantes.

Si uno o más polímeros y/o excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en la composición farmacéutica seca, el principio activo puede estar presente en el intervalo del 0,25 al 50 %, por ejemplo 0,5 al 30 %, tal como 0,5 al 15 % o 1 al 10 % o 1 al 7 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca. Alternativamente, si solo uno o más polímeros están adicionalmente presentes en la composición farmacéutica seca, el principio activo puede estar presente en el intervalo del 50 al 99 %, por ejemplo 60 al 91 % o 75 al 90 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca. Teniendo una alta cantidad de principio activo en comparación con la cantidad del uno o más polímeros, el líquido que se usa para depositar la composición es menos viscoso y así más fácil de manipular y procesar. En otra realización si uno o más polímeros y excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de plastificantes están presentes en la composición farmacéutica seca, el principio activo puede estar presente en el intervalo del 15 al 85 %, por ejemplo 20 al 80 % tal como 25 al 78 % o 26 al 60 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca.

Uno o más polímeros y excipientes farmacéuticamente aceptables deben ser no tóxicos, no irritantes y carecer de

impurezas lixiviables. Deben ser inertes hacia el principio activo, es decir, no deben promover su degradación. Pueden usarse uno o más de cada compuesto de excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo uno o más plastificantes, uno o más agentes colorantes, etc.

- 5 El uno o más polímeros para su uso en la composición farmacéutica seca pueden ser naturales, semi-naturales, es decir, derivados de polímeros naturales que se obtienen por una reacción química, o polímeros sintéticos; pueden ser homopolímeros o copolímeros.

10 Preferentemente, se usan polímeros que tienen buenas propiedades formadoras de película, es decir, que forman - junto con el principio activo - una película cuando se depositan al área prevista para llevar la composición farmacéutica sobre el dispositivo. Un grupo preferido de tales polímeros son almidón, celulosa y derivados de almidón y celulosa. Derivados de almidón preferidos son acetato de almidón y carboximetilalmidones, preferentemente con un contenido de amilosa de al menos el 18 % en peso. Una celulosa preferida es celulosa microcristalina. Otros derivados de celulosa preferidos son éteres de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa y carboximetilcelulosa. 15 Tales polímeros pueden usarse en combinación con otros polímeros, por ejemplo etilcelulosa con hidroxipropilmetilcelulosa. Otros derivados de celulosa preferidos son acetato-ftalato de celulosa y nitrocelulosa. Polímeros preferidos adicionales son colofonia y ésteres de colofonia. Otro grupo preferido de polímeros son polímeros y copolímeros de (met)acrilato. El uso de "met" como prefijo entre paréntesis indica, según la práctica común, que la molécula de polímero deriva de monómeros que tienen el esqueleto de átomos de carbono de 20 cualquiera o ambos de ácido acrílico y ácido metacrílico. Tales polímeros y copolímeros se basan, por ejemplo, en metacrilato de metilo, acrilato de etilo, ácido metacrílico y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato, por ejemplo polímeros aniónicos y catiónicos de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilatos, copolímeros de acrilatos y metacrilatos, copolímeros de acrilatos de etilo y metacrilatos de metilo. Otros polímeros preferidos son poli(acetato-ftalato de vinilo). En una realización más preferida, se usan celulosa y derivados de celulosa, especialmente éteres de 25 celulosa, como uno o más polímeros en las composiciones farmacéuticas secas según la invención.

30 En otra realización, se usan polímeros con buenas propiedades formadoras de gel, es decir, que forman - junto con el principio activo - geles en contacto con agua y los fluidos de superficies revestidas de mucosa. Tales polímeros preferidos son gomas, preferentemente goma gellan, goma xantana y carragenina. Otros polímeros preferidos son quitina, quitosano y derivados de quitosano tales como sales de quitosano (clorhidrato, lactato, aspartato, glutamato) y quitosano N-acetilado o quitosano N-alquilado. Todavía otros polímeros preferidos son pectina, alginatos, por ejemplo alginato de sodio, pululano, ácido hialurónico y derivados del mismo.

35 Preferentemente, en otra realización más, se usan polímeros con buenas propiedades formadoras de película y buenas propiedades formadoras de gel, por ejemplo éteres de celulosa como metilcelulosa, etilcelulosa, goma gellan, quitosano y derivados de quitosano, pululano, alginatos, ácido hialurónico, derivados de ácido hialurónico o carragenina. Tales polímeros preferidos son éteres de celulosa como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa y carboximetilcelulosa, y quitosano y 40 derivados de quitosano.

Polímeros con buenas propiedades formadoras de película se usan preferentemente si la composición farmacéutica seca debe formar una película.

- 45 Los polímeros pueden ser solubles en agua o insolubles en agua. En una realización preferida, se usan polímeros solubles en agua.

50 Así, en una realización preferida, dichos uno o más polímeros están seleccionados de éteres de celulosa, goma gellan, quitosano, derivados de quitosano, pululano, alginatos, ácido hialurónico, derivados de ácido hialurónico y carragenina.

En otra realización preferida, dichos uno o más polímeros están seleccionados de quitosano, derivados de quitosano y celulosa

55 El uno o más polímeros pueden proporcionarse convenientemente en un intervalo de concentración del 50 al 99,75 %, por ejemplo 70 al 99,5 %, por ejemplo 85 al 99,5 %, o 90 al 99 % o 93 al 99 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca. Alternativamente, si solo uno o más polímeros están adicionalmente presentes en la composición farmacéutica seca, el uno o más polímeros pueden estar presentes en el intervalo del 1 al 50 %, por ejemplo 9 al 40 % o 10 al 25 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca. Teniendo una alta 60 cantidad de principio activo en comparación con la cantidad del uno o más polímeros, el líquido que se usa para depositar la composición es menos viscosa y así más fácil de manipular y procesar. En otra realización, si están presentes uno o más polímeros y excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de plastificantes en la composición farmacéutica seca, el uno o más polímeros pueden estar presentes en el intervalo del 20 al 65 %, por ejemplo 25 al 62 % tal como 30 al 55 % o 40 al 54 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca.

65 En una realización, los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales están presentes y están seleccionados

de plastificantes, agentes colorantes, espesantes, disgregantes, agentes mucoadhesivos, agentes potenciadores de la penetración superficial y/o agentes quelantes.

5 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes en la composición farmacéutica seca son plastificantes. En general, su uso es para reducir la temperatura de transición vítrea de un polímero haciéndolo más elástico y deformable, es decir, flexible. Por lo tanto, pueden estar presentes en la composición farmacéutica seca si uno o más polímeros están presentes, preferentemente si uno o más polímeros formadores de película están presentes. Los plastificantes se eligen preferentemente de tal forma que funcionen bien con el (los) polímero(s) dado(s). En una realización, plastificantes adecuados están actuando como un buen disolvente para el (los) 10 polímero(s) en cuestión. En otra realización, si se usan polímeros solubles en agua, el plastificante es preferentemente un compuesto miscible en agua. Plastificantes adecuados son polietilenglicoles de bajo peso molecular, derivados de ftalato como ftalato de dimetilo, dietilo y de dibutilo, ésteres de citrato tales como citrato de trietilo, tributilo y acetilo, sebacato de dibutilo, alcanfor, triacetina, aceites y glicéridos tales como aceite de ricino, monoglicéridos acetilados y aceite de coco fraccionado. También son plastificantes comunes el glicerol y 15 propilenglicol, sin embargo, no deben usarse si la composición farmacéutica seca contiene como principio activo ésteres alquílicos inferiores de ALA o sales de los mismos, tales como ésteres alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de ALA, ya que pueden promover la degradación de tales principios activos.

20 Si están presentes en la composición farmacéutica seca, los plastificantes pueden proporcionarse convenientemente en un intervalo de concentración del 1 al 30 %, por ejemplo 5 al 20 % o 7 al 15 % en peso del peso de polímero total. Alternativamente, los plastificantes pueden proporcionarse en un intervalo de concentración más alto, por ejemplo en un intervalo de concentración del 10 al 175 %, o 35 al 150 % o 37 al 80 % en peso de polímero total.

25 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes en la composición farmacéutica seca son agentes colorantes, tales como colorantes o pigmentos sintéticos, por ejemplo dióxido de titanio u óxido de hierro amarillo. Los pigmentos normalmente disminuyen la permeabilidad de la composición farmacéutica seca a agua vapor y oxígeno y pueden así aumentar su estabilidad en almacén. Además, contribuyen a los sólidos totales del líquido usado para obtener la composición farmacéutica seca sin contribuir significativamente a su viscosidad. Así, es posible tiempo de procesamiento más rápido en virtud de secado más rápido, que es particularmente 30 significativo para líquidos basados en acuosos usados en el recubrimiento por pulverización.

35 Si está presente en la composición farmacéutica seca, los agentes colorantes pueden proporcionarse convenientemente en un intervalo de concentración del 0,1 al 20 %, por ejemplo 0,5 al 10 % o 1 al 5 % en peso de la composición farmacéutica seca total.

40 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes en la composición farmacéutica seca son espesantes. Tales agentes se hinchan a medida que absorben líquido y así pueden usarse para mejorar la viscosidad y consistencia del líquido que se usa para obtener la composición farmacéutica seca. Preferentemente, se usan espesantes en líquidos que se emplean en el recubrimiento por inmersión. La elección de espesantes depende de si el líquido es un líquido acuoso o basado en acuoso o si se usan disolventes no acuosos para formar el líquido. Algunos de los polímeros anteriormente mencionados tienen propiedades espesantes, por ejemplo gomas como goma guar, derivados de celulosa como carboximetilcelulosa y (met)acrilatos. Otros espesantes adecuados son ácidos poliacrílicos (carbomer) o cera o un sólido ceroso, por ejemplo, alcoholes grasos sólidos o ácidos grasos 45 sólidos.

Si están presentes en la composición farmacéutica seca, los espesantes pueden proporcionarse convenientemente en una cantidad tal que se obtenga la viscosidad deseada del líquido descrito anteriormente. La cantidad real dependerá del uno o más disolventes que comprenden dicho líquido y la naturaleza del espesante.

50 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes en la composición farmacéutica seca son disgregantes. Generalmente, los disgregantes ayudan en la rotura de la composición farmacéutica seca cuando se pone en un entorno húmedo. Algunos de los polímeros anteriormente mencionados presentan propiedades disgregantes, por ejemplo ciertas celulosas, almidón y derivados de los mismos. Si estos polímeros están presentes, puede no haber una necesidad o deseo de añadir cualquier disgregante adicional. Disgregantes más eficaces se denominan superdisgregantes. Aquellos incluyen, por ejemplo, ácido algínico, croscarmelosa, crospovidona y 55 glicolato sódico de almidón. Tales compuestos se hinchan cuando se ponen en contacto con los fluidos, pero no forman un gel que disminuya sus propiedades de disgregación.

60 Si están presentes en la composición farmacéutica seca, los disgregantes pueden proporcionarse convenientemente en un intervalo de concentración del 0,1 al 10 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca, por ejemplo 0,25 al 5 % o 0,5 al 4 % en peso.

65 Las composiciones farmacéuticas secas pueden comprender además uno o más agentes mucoadhesivos. El término "agente mucoadhesivo" indica un compuesto que presenta una afinidad por una superficie mucosa, es decir, que se adhiere a esa superficie mediante la formación de enlaces que son generalmente no covalentes en la naturaleza, si la unión se produce o no mediante interacción con la mucosa y/o las células subyacentes.

El agente mucoadhesivo es preferentemente un compuesto que no es degradado por las condiciones de pH o bacterianas de las superficies revestidas de mucosa, es decir, el entorno ácido en la vagina que es debido a la presencia de ácido láctico o las enzimas bacterianas y no bacterianas presentes en la vagina y sobre el cuello uterino o las bacterias presentes en el recto.

5 Agentes mucoadhesivos adecuados pueden ser compuestos naturales o sintéticos, polianiónicos, policationicos o neutros, solubles en agua o insolubles en agua, pero son preferentemente grandes, por ejemplo que tienen un peso molecular de 500 kDa a 3000 kDa, por ejemplo 1000 kDa a 2000 kDa, reticulados insolubles en agua, por ejemplo que contienen del 0,05 % al 2 % de reticulante en peso del polímero total, antes de cualquier hidratación, polímeros hinchables en agua capaces de formar enlaces de hidrógeno. Preferentemente, tales compuestos mucoadhesivos tienen una fuerza mucoadhesiva superior a 100, especialmente preferentemente superior a 120, particularmente superior a 150, expresada como un porcentaje con respecto a un patrón *in vitro*, como se evalúa según el método de Smart et al., 1984, J. Pharm. Pharmacol., 36, pp 295-299.

15 Algunos de los polímeros anteriormente mencionados presentan propiedades mucoadhesivas, por ejemplo gomas como goma guar, quitosano y derivados de quitosano, pululano, alginato de sodio o ácido hialurónico. Si estos polímeros están presentes, puede no ser una necesidad o deseo añadir cualquier agente mucoadhesivo adicional.

20 Agentes mucoadhesivos adecuados se seleccionan de polisacáridos, preferentemente dextrano, pectina, amilopectina o agar; gomas, preferentemente goma guar o goma de semilla de algarrobo; sales de ácido algínico, por ejemplo alginato de magnesio; poli(ácido acrílico) y copolímeros reticulados o no reticulados de poli(ácido acrílico) y derivados de poli(ácido acrílico) tales como sales y ésteres como, por ejemplo, carbomer (carbopol).

25 Cuando está presente, el agente mucoadhesivo puede proporcionarse convenientemente en un intervalo de concentración del 0,05 al 30 %, por ejemplo aproximadamente del 1 al 25 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca.

30 La composición farmacéutica seca puede comprender además uno o más agentes potenciadores de la penetración superficial. Tales agentes pueden tener un efecto beneficioso en potenciar el efecto del principio activo, es decir, de 5-ALA, el derivado de 5-ALA o el precursor de 5-ALA presente en la composición farmacéutica seca.

35 Agentes potenciadores de la penetración superficial preferidos son quelantes (por ejemplo, EDTA), tensioactivos (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), no tensioactivos, sales biliares (desoxicolato de sodio), alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol oleílico, ácidos grasos, por ejemplo, ácido oleico y ésteres de ácidos grasos y alcohol, por ejemplo, miristato de isopropilo.

40 Cuando está presente, el agente potenciador de la penetración superficial puede proporcionarse convenientemente en un intervalo de concentración del 0,2 al 20 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca, por ejemplo aproximadamente del 1 al 15 % o 0,5 al 10 % en peso del peso total de la composición farmacéutica seca.

La composición farmacéutica seca puede comprender además uno o más agentes quelantes. Tales agentes pueden también tener un efecto beneficioso en potenciar el efecto fotosensibilizador de 5-ALA, el derivado de 5-ALA o el precursor de 5-ALA presente en las composiciones farmacéuticas de la invención.

45 Los agentes quelantes pueden incluirse, por ejemplo, con el fin de potenciar la acumulación de PpIX ya que la quelación de hierro por el agente quelante prhomogeneous su incorporación en PpIX para formar hemo por la acción de la enzima ferroquelatasa, conduciendo así a una formación de PpIX. Por tanto, se potencia el efecto fotosensibilizador.

50 Agentes quelantes adecuados son poli(ácidos aminocarboxílicos) y cualquiera de los quelantes descritos en la bibliografía para la desintoxicación de metales o para la quelación de iones metálicos paramagnéticos en agentes de contraste para imagen por resonancia magnética. Puede hacerse mención particular de EDTA, CDTA (ácido ciclohexanotriaminatetraacético), DTPA y DOTA y derivados y análogos muy conocidos de los mismos. EDTA y DTPA son particularmente preferidos. Otros agentes quelantes adecuados son desferrioxamina y sideróforos y pueden usarse solos o conjuntamente con agentes quelantes de poli(ácido aminocarboxílico) tales como EDTA.

Algunos de los agentes quelantes anteriormente mencionados también presentan propiedades de agentes que ayudan en la penetración superficial, por ejemplo EDTA.

60 Donde esté presente, el agente quelante puede usarse convenientemente a una concentración del 0,01 al 12 %, por ejemplo 0,1 al 5 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica seca.

65 La composición farmacéutica seca puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son diferentes de los excipientes anteriormente mencionados. Tales excipientes son, por ejemplo, tensioactivos, emulsionantes, preferentemente emulsionantes no iónicos o catiónicos, cargas, aglutinantes, agentes de extensión, estabilizantes o conservantes. El experto será capaz de seleccionar excipientes adecuados basándose

en su fin. Excipientes comunes que pueden usarse en los productos farmacéuticos descritos en el presente documento se enumeran en diversos manuales (por ejemplo, D.E. Bugay and W.P. Findlay (Eds) Pharmaceutical excipients (Marcel Dekker, New York, 1999), E-M Hoepfner, A. Reng and P.C. Schmidt (Eds) Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas (Edition Cantor, Munich, 2002) and H.P. Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (Edition Cantor Aulendorf, 1989)).

Todos los excipientes farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionados son muy conocidos en la técnica y están comercialmente disponibles de diversos fabricantes.

Con el fin de lograr una liberación completa del principio activo, el uno o más polímeros u otros excipientes farmacéuticamente aceptables necesitan ser elegidos de tal forma que sean tanto disueltos tras el contacto con las superficies revestidas de mucosa como al menos disgregados para permitir la liberación del principio activo. Los excipientes, especialmente cualquier polímero presente, necesitan así disolverse o disgregarse al pH dado sobre dichas superficies revestidas de mucosa. El pH dentro de la vagina y sobre la superficie del cuello uterino es aproximadamente 3,8-4,5, mientras que el pH en el recto es aproximadamente 7,9. El pH en la fosa nasal es aproximadamente 6,3-6,4.

El perfil de liberación (liberación inmediata/rápida, sostenida y retardada) y el tiempo de residencia de la composición farmacéutica según la invención en el área en necesidad de tratamiento también puede influirse por la elección del polímero. Puede preferirse una liberación rápida del principio activo si se desea una concentración comparablemente alta del principio activo en el sitio de tratamiento. Puede preferirse una liberación retardada del principio activo si se desea una baja concentración del principio activo en el sitio de tratamiento. La composición farmacéutica humedecida está preferentemente en una forma que garantiza un tiempo de residencia largo, por ejemplo en forma de un gel en vez de en una forma líquida disuelta.

Cómo el perfil de liberación y el tiempo de residencia pueden influirse se ilustra con el polímero quitosano: el quitosano es una base débil con un valor de pKa de aproximadamente 6,2-7,0 y, por tanto, es insoluble a valores de pH neutro y alcalino. Por lo tanto, una composición farmacéutica seca que contiene quitosano como polímero puede ser útil para lograr la rápida liberación del principio activo en un entorno ácido, por ejemplo en la vagina y sobre el cuello uterino. Por otra parte, una composición farmacéutica seca que contiene quitosano como polímero puede ser útil para lograr la liberación sostenida/retardada del principio activo en un entorno con un pH por encima de 7, por ejemplo en el recto: el quitosano muestra una capacidad de hinchamiento en contacto con la mucosa del recto y el principio activo se libera lentamente. La solubilidad del quitosano puede influirse por derivatización: su solubilidad a pH casi neutro puede mejorarse introduciendo grupos funcionales hidrófilos tales como carboximetilo o por N-acetilación selectiva.

El quitosano es un agente mucoadhesivo, pero se mostró que su tiempo de residencia sobre la mucosa vaginal se potenciaba por la introducción de grupos tiol que conducen a una liberación más controlada del principio activo (véase C. E. Kast, J Control Release 2002, vol. 81, 354-374.). El perfil de liberación / tiempo de residencia se influye además por el peso molecular del quitosano/derivado de quitosano usado, la cantidad de quitosano en el líquido que se usa para preparar la composición farmacéutica seca y por la relación entre el principio activo y el quitosano. Una composición farmacéutica seca obtenida de líquido con una baja cantidad de quitosano normalmente muestra liberación más rápida del principio activo debido a su baja consistencia/baja compacidad. En composiciones farmacéuticas secas con un principio activo hidrófilo, por ejemplo un éster alquílico de 5-ALA corto, tanto las moléculas de quitosano como las moléculas de principio activo compiten por las moléculas de agua.

Las composiciones farmacéuticas secas que comprenden un principio activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA, y uno o más polímeros seleccionados de quitosano o derivados de quitosano, se obtienen preferentemente del siguiente modo:

Se disuelve quitosano no soluble en agua en ácido clorhídrico (0,1 M) que se evapora a sequedad. El derivado de quitosano residual o alternativamente uno soluble en agua se disuelve en agua. Se añade el principio activo y se disuelve en la solución de quitosano para producir un líquido que comprende quitosano/derivado de quitosano disuelto y principio activo.

Las composiciones farmacéuticas secas que comprenden un principio activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA, y uno o más polímeros seleccionados de éteres de celulosa, se obtienen preferentemente del siguiente modo:

Éteres de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa y el principio activo se añaden a un disolvente, preferentemente agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico, preferentemente alcohol tal como etanol. El líquido así obtenido se procesa como se describe a continuación.

Una composición farmacéutica seca según la invención se obtiene preferentemente de los líquidos anteriormente descritos por liofilización, evaporación de disolvente o recubrimiento por pulverización como se describe

anteriormente en este documento.

En una realización preferida, dicho líquido se aplica a un área para llevar una composición farmacéutica comprendida en un dispositivo de irradiación para su uso en terapia fotodinámica o fotodinámica, por ejemplo cargada en o aplicada a un depósito en un dispositivo de irradiación para su uso en terapia fotodinámica de cáncer, afecciones pre-cancerosas y afecciones no cancerosas del cuello uterino como se desvelan en las Fig. 1-3 y 6-7 del documento WO 2010/078929. El dispositivo o un módulo del mismo (por ejemplo solo el depósito) más líquido se liofiliza o se obtiene un depósito de la composición farmacéutica seca en el depósito por evaporación de disolvente. En otra realización preferida, dicho líquido se aplica a un área para llevar una composición farmacéutica comprendida en un dispositivo de irradiación para su uso en PDT, por ejemplo a un dispositivo como se desvela en las Fig. 1 a 7 del documento WO 2010/078929, por recubrimiento por pulverización.

El dispositivo se desembala por un médico o enfermera, se inserta en la vagina y se coloca en el sitio deseado del cuello uterino) donde permanece durante la disgregación / disolución de la composición farmacéutica seca, incubación (es decir, formación de porfirinas) y tratamiento fotodinámico. Si el dispositivo consiste en módulos, el módulo que contiene la composición farmacéutica seca (por ejemplo, el área para llevar una composición farmacéutica tal como un depósito) se desembala y se combina con los otros módulos del dispositivo para producir un dispositivo completamente operativo. Un cronómetro puede ser parte de dicho dispositivo preferido que, después de ser activado antes de insertar el dispositivo, garantiza que la irradiación empiece después de la disgregación/disolución/periodo de incubación deseado y continúe durante un periodo de tratamiento de luz determinado y procedimiento de diagnóstico, respectivamente. En una realización más preferida, el dispositivo de PDT es desechable y está adaptado para ser sacado por el paciente sin la necesidad de ver a su médico otra vez.

Después de la incubación, el sitio que va a tratarse se expone a luz para lograr la fotoactivación deseada y el tratamiento fotodinámico o diagnóstico. La longitud del periodo de tiempo entre la administración y la exposición a la luz (disgregación/disolución/tiempo de incubación) dependerá de la naturaleza del principio activo y la naturaleza de la composición farmacéutica seca. Generalmente, es necesario que el principio activo dentro de dicha composición farmacéutica sea suficientemente liberado para ser absorbido por las células del tejido que va a tratarse, convertirse en un fotosensibilizador y lograr una concentración de tejido eficaz en el sitio de tratamiento antes de la fotoactivación. Para PDT, el tiempo de incubación es aproximadamente 30 min a 10 horas, preferentemente 1 hora a 7 horas, por ejemplo 3 horas a 5 horas.

La irradiación generalmente se aplicará durante un corto tiempo con una alta intensidad de luz, es decir, una alta tasa de fluencia o durante un tiempo más largo con una baja intensidad de luz, es decir, baja tasa de fluencia. Lo último se prefiere para un procedimiento de PDT en el que la composición farmacéutica seca está comprendida en un dispositivo como se describe en el documento WO 2010/078929. Con tales dispositivos, el tratamiento de luz puede llevarse a cabo a una baja tasa de fluencia durante un periodo de tiempo más largo, por ejemplo a una tasa de fluencia de 1 - 10 mW/cm<sup>2</sup> durante un periodo de tiempo de varias horas. Esto es beneficioso tanto en términos de molestia reducida al paciente como en la eficacia del tratamiento.

La longitud de onda de luz usada para la irradiación puede seleccionarse para lograr un efecto fotodinámico eficaz. Se ha encontrado que luz que tiene longitudes de onda de entre 300-800 nm, por ejemplo el intervalo 400-700 nm, es particularmente eficaz. Para PDT, puede ser particularmente importante incluir las longitudes de onda 630 y 690 nm. La luz roja (600 - 670 nm) es particularmente preferida, ya que se sabe que la luz a esta longitud de onda penetra bien en el tejido. Por tanto, el dispositivo de irradiación preferentemente emite, en uso, luz que tiene longitudes de onda de entre 630-690 nm, pero más preferentemente luz de una longitud de onda particular, por ejemplo aproximadamente 630 nm.

Para PDT, puede usarse una irradiación única o alternativamente la luz puede fraccionarse y administrarse en varias fracciones, por ejemplo de algunos a varios minutos entre irradiaciones. También pueden aplicarse múltiples irradiaciones, pero no son preferidas. El tratamiento del paciente se lleva a cabo preferentemente con una dosis única de la composición farmacéutica seca. Sin embargo, si el tratamiento no es completo, puede repetirse.

Las composiciones farmacéuticas secas desveladas, dispositivos de irradiación que contienen tales composiciones y métodos para la terapia fotodinámica pueden combinarse con otros procedimientos terapéuticos, por ejemplo administración de otros fármacos terapéuticos. Estos fármacos terapéuticos podrían administrarse al paciente antes de, junto con o posterior a las composiciones farmacéuticas secas. Otras vías de administración pueden ser oral, intravascular o dérmica. Tales fármacos típicos incluyen hormonas, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antineoplásicos o una combinación de tales fármacos.

También se desvela un método de tratamiento fotodinámico de cáncer, afecciones pre-cancerosas y afecciones no cancerosas del cuello uterino, comprendiendo dicho método las etapas de:

- a) poner en un sitio de tratamiento sobre el cuello uterino de un sujeto animal humano o no humano un dispositivo de irradiación según la invención.
- b) esperar durante un periodo de tiempo necesario para que el principio activo dentro de dicha composición

farmacéutica seca se convierta en un fotosensibilizador y logre una concentración terapéutica en tejido eficaz en el sitio deseado; y  
c) fotoactivar el fotosensibilizador exponiéndolo a luz de dicho dispositivo.

5 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes:

**Ejemplos:**

10 Se preparó clorhidrato de éster hexílico de 5-ALA (HCl de HAL) como se describe en documento el WO 96/28412; se preparó clorhidrato de éster bencílico de 5-ALA (HCl de BAL) como se describe en el documento WO 02/10120. Se preparó nitrato de metilo de 5-ALA (nitrato de MAL) a partir de clorhidrato de metilo de 5-ALA (preparado como se describe en el documento WO 96/28412) por el método de sal de plata descrito en el documento WO 2005/092838. Se prepara la sal de mesilato de éster hexílico de 5-ALA (Mes de HAL) a partir de clorhidrato de éster hexílico de 5-ALA (preparado como se describe en el documento WO 96/28412) por el método de sal de plata descrito en el documento WO 2005/092838.

**Ejemplo 1**

20 Se prepara colodión flexible disolviendo 4 partes en peso de nitrocelulosa en 75 partes en volumen de éter dietílico y 25 partes en volumen de etanol. Se añaden 2 % en peso de alcanfor y 3 % en peso de aceite de ricino (plastificantes) y la mezcla se agita hasta que se obtiene un líquido como jarabe amarillo pálido uniforme. Se añaden 500 mg de sal de clorhidrato de éster hexílico de 5-ALA (HCl de HAL) a 10 g del colodión flexible y la mezcla se agita hasta que se obtiene un líquido uniforme.

25 Se llena el depósito de los dispositivos según las Fig. 1-3 y 6-7 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anteriormente obtenido. El líquido se distribuye uniformemente en el depósito y se seca por evaporación del disolvente para formar una película.

**Ejemplo 2 (no dentro del alcance de la invención)**

30 Se prepara un líquido disolviendo 0,75 g de metilcelulosa y 0,08 g de PEG 400 en 8,67 g de agua destilada con agitación. Se añaden 500 mg de HCl de HAL y la mezcla se agita hasta que se obtiene un líquido uniforme.

35 Se recubre por pulverización un dispositivo según la Fig. 5 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anterior. El líquido se seca sobre la superficie del dispositivo (superficie de tratamiento) para formar una película.

**Ejemplo 3 (no dentro del alcance de la invención)**

40 Se prepara un líquido disolviendo 0,75 g de metilcelulosa y 0,16 g de PEG 400 en 8,15 g de agua destilada con agitación. Se añaden 500 mg de sal de mesilato de éster hexílico de 5-ALA (Mes de HAL) y la mezcla se agita hasta que se obtiene un líquido uniforme.

45 Se recubre por pulverización un dispositivo según la Fig. 5 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anterior. El líquido se seca sobre la superficie del dispositivo (superficie de tratamiento) para formar una película.

**Ejemplo 4**

50 Se prepara un líquido mezclando 500 mg de HCl de HAL, 4,5 g de glutamato de quitosano y 5 g de agua destilada. La mezcla se agita hasta que se obtiene una solución uniforme.

55 Se carga la parte de depósito de los dispositivos según las Fig. 1-3 y 6-7 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anteriormente obtenido. Se congela la parte de depósito en nitrógeno líquido y se liofiliza. Se obtiene una composición farmacéutica seca que comprende 10 % de HCl de HAL y 90 % de glutamato de quitosano en peso de la composición farmacéutica seca en el depósito. El depósito está conectado al resto del dispositivo. El dispositivo que comprende la composición farmacéutica seca puede usarse para el tratamiento fotodinámico de afecciones cancerosas, pre-cancerosas o no cancerosas del cuello uterino.

**Ejemplo 5**

60 Se prepara un líquido mezclando 500 mg de Mes de HAL, 4,5 g de lactato de quitosano y 5 g de agua destilada. La mezcla se agita hasta que se obtiene una solución uniforme.

65 Se carga la parte de depósito de los dispositivos según las Fig. 1-3 y 6-7 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anteriormente obtenido. Se congela la parte de depósito en nitrógeno líquido y se liofiliza. Se obtiene una composición farmacéutica seca que comprende 10 % de Mes de HAL y 90 % de lactato de quitosano en peso de la composición farmacéutica seca en el depósito. El depósito está conectado al resto del dispositivo. El dispositivo más

fármaco pueden usarse para el tratamiento fotodinámico de afecciones cancerosas, pre-cancerosas o no cancerosas del cuello uterino.

#### **Ejemplo 6 (no dentro del alcance de la invención)**

5 Se prepara un líquido acuoso que contiene en peso 5,5 % de Eudragit RL30D (como dispersión al 30 % en peso/peso), 1,1 % de Citroflex 2 (plastificante) y 5 % de HCl de HAL.

10 Se recubre por pulverización un dispositivo según la Fig. 5 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anterior. El líquido se seca sobre la superficie del dispositivo (superficie de tratamiento) para formar una película.

#### **Ejemplo 7 (no dentro del alcance de la invención)**

15 Se preparan 9,5 g de un líquido acuoso que contiene en peso 20 % de pululano y 1 % de alginato de sodio. El líquido se deja reposar durante la noche. Se añaden 0,5 g de HCl de HAL y el líquido se agita vigorosamente hasta que se obtiene un líquido uniforme de viscosidad relativamente baja.

20 Se recubre por pulverización un dispositivo según la Fig. 5 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anterior. El líquido se seca sobre la superficie del dispositivo (superficie de tratamiento) para formar una película.

#### **Ejemplo 8 (no dentro del alcance de la invención)**

25 Se preparan 9,5 g de un líquido acuoso que contiene en peso 20 % de pululano y 1 % de alginato de sodio. El líquido se deja reposar durante la noche. El pH del líquido se ajusta a 3,5 usando ácido clorhídrico diluido. Se añaden 0,5 g de HCl de HAL y el líquido se agita vigorosamente hasta que se obtiene un líquido uniforme de viscosidad relativamente alta. Se recubre por inmersión un dispositivo según la Fig. 5 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anterior. El líquido se seca sobre la superficie del dispositivo (superficie de tratamiento) para formar una película.

#### **Ejemplo 9**

30 Se preparan 9,5 g de un líquido acuoso que contiene 10 % en peso de quitosano y 1 % (vol/vol) de ácido acético. Se añaden 0,5 g de HCl de HAL y la mezcla se agita hasta que sea uniforme.

35 Se carga la parte de depósito de los dispositivos según las Fig. 1-3 y 6-7 del documento WO 2010/078929 con 2 g del líquido anteriormente obtenido. Se congela la parte de depósito en nitrógeno líquido y se liofiliza. Se obtiene una composición farmacéutica seca que comprende 34,5 % de HCl de HAL y 65,5 % de lactato de quitosano en el depósito. El depósito está conectado al resto del dispositivo. El dispositivo más fármaco pueden usarse para el tratamiento fotodinámico de afecciones cancerosas, pre-cancerosas o no cancerosas del cuello uterino.

40 En los siguientes experimentos se usó un matraz de vidrio redondo para copiar la forma de la superficie cóncava / troncocónica del depósito de un dispositivo según las Fig. 1-3 y 6-7 del documento WO 2010/078929. Mientras que un matraz de vidrio redondo tal es adecuado para modelar la forma del depósito, sin embargo, tiene diferentes propiedades superficiales debido a los diferentes materiales, es decir, vidrio frente a un material resiliente comúnmente usado en dispositivos médicos tales como caucho, látex, silicona u otros polímeros y co-polímeros.

#### **Ejemplo 10**

50 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 10 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en una mezcla de agua (10 ml) y 96 % de etanol (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea mecánicamente estable.

#### **Ejemplo 11**

55 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 25 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en una mezcla de agua (10 ml) y 96 % de etanol (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea que no se unió completamente a la superficie de vidrio.

#### **Ejemplo 12**

60 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 50 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en una mezcla de agua (10 ml) y 96 % de etanol (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea que no se unió completamente a la superficie de vidrio.

#### **Ejemplo 13**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 10 mg de etilcelulosa (Sigma Aldrich N.º 200646) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una torta esponjosa.

#### Ejemplo 14

5 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 10 mg de hidroxietilcelulosa 250HX Pharm (Fagron GmbH & Co KG, Barsbüttel, Alemania) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película algo poco homogénea que no se unió completamente a la superficie de vidrio.

#### 10 Ejemplo 15

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 10 mg de quitosano (Sigma Aldrich N.º 448877) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película tipo red algo poco homogénea que no se unió completamente a la superficie de vidrio.

#### 15 Ejemplo 16

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 10 mg de sal de sodio de carboximetilcelulosa (Sigma Aldrich N.º C5678) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película tipo red algo poco homogénea que no se unió completamente a la superficie de vidrio.

#### Ejemplo 17

25 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de sal de clorhidrato de éster bencílico de 5-ALA (HCl de BAL) y metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. La cantidad de metilcelulosa fue 10 mg, 25 mg y 50 mg, respectivamente. Después de la liofilización, se obtuvieron películas tipo red algo poco homogénea que no se unieron completamente a la superficie de vidrio.

#### Ejemplo 18

30 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL, 25 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) y 3 mg de citrato de trietilo (Merck Chemicals, Northern Europe) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película blanda mecánicamente estable relativamente homogénea.

#### Ejemplo 19

35 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 25 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película blanda mecánicamente estable relativamente homogénea.

#### Ejemplo 20

45 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de BAL, 25 mg de hidroximetilpropilcelulosa y 3 mg de citrato de trietilo (Merck Chemicals, Northern Europe) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película blanda mecánicamente estable relativamente homogénea.

#### Ejemplo 21

50 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de BAL y 25 mg de hidroximetilpropilcelulosa en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película blanda mecánicamente estable relativamente homogénea.

#### Ejemplo 22

55 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL, 200 mg de Kollicoat IR White, un polímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol que contenía pigmentos de dióxido de titanio (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 50 mg de Kollicoat IR Yellow, un polímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol que contenía pigmentos de dióxido de titanio y de óxido de hierro (BASF, Ludwigshafen, Alemania) en agua (10 ml) en un matraz de vidrio redondo. Después de la liofilización, se obtuvo una película amarilla mecánicamente estable relativamente homogénea.

60 En los siguientes experimentos, se usó un dispositivo de irradiación según la Fig. 6 del documento WO 2010/078929. El depósito de dicho dispositivo (63 en Fig. 6) está hecho de silicona.

65

**Ejemplo 23**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL, 25 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) y 3 mg de citrato de trietilo (Merck Chemicals, Northern Europe) en 2 ml de agua. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea blanda mecánicamente estable.

**Ejemplo 24**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 25 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en 2 ml de agua. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película ligeramente frágil blanda homogénea que era mecánicamente menos estable que la película obtenida en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 25**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de BAL, 25 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) y 3 mg de citrato de trietilo (Merck Chemicals, Northern Europe) en 2 ml de agua. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea blanda ligeramente frágil que era mecánicamente menos estable que la película obtenida en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 26**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de BAL y 25 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en 2 ml de agua. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea blanda ligeramente frágil que era mecánicamente menos estable que la película obtenida en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 27**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 25 mg de hidroximetilpropilcelulosa en 2 ml de agua. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea blanda ligeramente frágil que era mecánicamente menos estable que la película obtenida en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 28**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de BAL y 25 mg de hidroximetilpropilcelulosa en 2 ml de agua. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una torta mecánicamente estable.

**Ejemplo 29**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de BAL, 25 mg de hidroximetilpropilcelulosa y 3 mg de citrato de trietilo (Merck Chemicals, Northern Europe) en 2 ml de agua. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una torta mecánicamente estable.

En los siguientes experimentos, el dispositivo de irradiación usado en los Ejemplos 23 a 29 se pretrató para mejorar las propiedades de humectación del material de silicona hacia soluciones acuosas: se cargó ácido clorhídrico 12 N (ac) en el depósito del dispositivo y se dejó allí durante 30 min. Se vació el depósito y se lavó varias veces con agua. No pudo observarse cambio visual en el material de silicona.

**Ejemplo 30**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 10 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en 2 ml de agua. El dispositivo se mantuvo sobre nieve carbónica durante 15 min antes del recubrimiento. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea, medio blanda, mecánicamente estable.

**Ejemplo 31**

Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de BAL y 10 mg de metilcelulosa 1500 (Apotekproduksjon AS, Oslo, Noruega) en 2 ml de agua. El dispositivo se mantuvo sobre nieve carbónica durante 15 min antes del recubrimiento. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el

dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea, medio blanda, mecánicamente estable.

**Ejemplo 32**

5 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 12,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa en 5 ml de agua. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una torta esponjosa.

**Ejemplo 33**

10 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL y 10 mg de hidroxipropilmetilcelulosa en 2 ml de agua. El dispositivo se mantuvo sobre nieve carbónica durante 15 min antes del recubrimiento. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea, medio blanda, mecánicamente estable.

**Ejemplo 34**

15 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de BAL y 10 mg de hidroxipropilmetilcelulosa en 2 ml de agua. El dispositivo se mantuvo sobre nieve carbónica durante 15 min antes del recubrimiento. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea, medio blanda, mecánicamente estable.

**Ejemplo 35**

25 Se preparó un líquido disolviendo los siguientes compuestos en 2 ml de agua:

- 35a: 20 mg de HCl de HAL y 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa
- 35b: 20 mg de HCl de HAL, 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 5 mg de PEG 600
- 35c: 20 mg de HCl de HAL, 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 15 mg de PEG 600
- 30 35d: 20 mg de HCl de HAL, 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 60 mg de PEG 600

El dispositivo se mantuvo sobre nieve carbónica durante 15 min antes del recubrimiento. Se recubrieron los depósitos de los dispositivos de irradiación con las soluciones usando un cepillo y se liofilizaron.

35 Después de la liofilización, se obtuvo lo siguiente:

- 35a: Película algo poco homogénea medio blanda. Mecánicamente estable.
- 35b: Película homogénea relativamente dura. Mecánicamente estable.
- 35c: Película homogénea relativamente dura. Mecánicamente estable.
- 40 35d: Película homogénea dura. Mecánicamente estable.

**Ejemplo 36**

Se preparó un líquido disolviendo los siguientes compuestos en 2 ml de agua:

- 45 36a: 20 mg de nitrato de metilo de 5-ALA (nitrato de MAL), 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 30 mg de PEG 600
- 36b: 20 mg de nitrato de MAL, 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 14 mg de PEG 200

50 El dispositivo se mantuvo sobre nieve carbónica durante 15 min antes del recubrimiento. Se los depósitos de los dispositivos de irradiación con las soluciones usando un cepillo y se liofilizaron los dispositivos. Después de la liofilización, se obtuvo lo siguiente:

- 36a: Película homogénea dura. Mecánicamente estable.
- 55 36b: Película homogénea dura. Mecánicamente estable.

**Ejemplo 37**

60 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL, 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 30 mg de PEG 600 en 4 ml de agua. El dispositivo se mantuvo sobre nieve carbónica durante 15 min antes del recubrimiento. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea, blanda, mecánicamente estable.

**Ejemplo 38**

65 Se preparó un líquido disolviendo 100 mg de HCl de HAL, 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 30 mg de PEG 950-

1050 en 2 ml de agua. El dispositivo se mantuvo sobre nieve carbónica durante 15 min antes del recubrimiento. Se recubrió el depósito del dispositivo de irradiación con la solución usando un cepillo y se liofilizó el dispositivo. Después de la liofilización, se obtuvo una película homogénea, dura, mecánicamente estable.

### 5 Ejemplo 39

Se evaluó la estabilidad de ciertas composiciones secas según la invención del siguiente modo: después de la preparación de la composición seca en matraces de vidrio redondos, las composiciones se dejaron dentro de los matraces de vidrio durante hasta 4 semanas a 37 °C. Se añadieron 5 ml de agua a la composición seca y se disolvió la composición. Se extrajo 1 ml de muestra y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm. Se analizaron 25 µl de la muestra filtrada por HPLC (Agilent 1100, velocidad de bomba 1 ml/min) usando una columna 4,4 x 250 mm ZORBAX extend C18 (Agilent) y metanol/agua (70:30 v/v) como eluyente. Se llevó a cabo detección UV a 210 nm. Para determinar el % de éster de ALA en la muestra, se calcularon las áreas de pico contra un patrón. Las siguientes composiciones secas mostraron todas una estabilidad muy buena, es decir, el éster de ALA siguió estable: Ejemplos 20 y 21 después de 25 y 27 días y Ejemplos 18 y 19 después de 8 días.

### Ejemplo 40

Se evaluó la liberación de éster de ALA a partir de ciertas composiciones secas tras el contacto del depósito del dispositivo de irradiación con agua del siguiente modo:

Se llenó el depósito del dispositivo de irradiación con 5 ml de agua (37 °C) y el dispositivo se agitó suavemente durante aproximadamente 30 minutos. Se sacó el líquido del dispositivo y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm. El líquido filtrado se analizó como se describe en el Ejemplo 39. Una liberación del 100 % se corresponde con liberación completa del éster de ALA. Se usan las siguientes abreviaturas: MC: metilcelulosa, HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa, TC: citrato de trietilo.

Ejemplo N.º	Éster de ALA	Polímero	Plastificante	Liberación [%]
23	HCl de HAL 100 mg	MC 25 mg	TC 3 mg	97
24	HCl de HAL 100 mg	MC 25 mg	ninguno	72
25	HCl de BAL 100 mg	MC 25 mg	TC 3 mg	64
26	HCl de BAL 100 mg	MC 25 mg	ninguno	72
27	HCl de HAL 100 mg	HPMC 25 mg	ninguno	85
28	HCl de BAL 100 mg	HPMC 25 mg	ninguno	56
29	HCl de BAL 100 mg	HPMC 25 mg	TC 3 mg	83
32	HCl de HAL 100 mg	HPMC 12,5 mg	ninguno	70

Todas las composiciones secas liberaron el principio activo (éster de ALA) en una velocidad suficiente en el plazo de 30 min de ponerse en contacto con el agua.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de irradiación para su uso en terapia fotodinámica de cáncer, afecciones pre-cancerosas y afecciones no cancerosas del cuello uterino que comprende, en un área para llevar una composición farmacéutica, una composición farmacéutica seca, en el que dicho dispositivo está adaptado para la inserción completa y segura en la vagina y es independientemente operacional mientras que está localizado en la vagina, y en el que el dispositivo comprende un alojamiento adaptado para ser completamente insertado y asegurado en la vagina, encerrando el alojamiento un sistema de lámpara de LED y una fuente de alimentación para alimentar el sistema de lámpara de LED, y en el que dicho alojamiento comprende una porción de alojamiento superior que es aproximadamente de forma troncocónica y cuyo extremo delantero forma una superficie de tratamiento que está formada de manera que cubra, en uso, el hocico de tenca y la abertura del cuello uterino y que sea capaz de proporcionar irradiación a dichas áreas, formando la superficie de tratamiento un depósito para alojar dicha composición farmacéutica seca, en el que dicha composición farmacéutica seca comprende:
- un principio activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
  - uno o más polímeros que tienen buenas propiedades formadoras de película y/o buenas propiedades formadoras de gel; y
  - opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Un dispositivo de irradiación según la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica seca está en forma de un polvo, una torta o una película.
3. Un dispositivo de irradiación según la reivindicación 2, en el que la composición farmacéutica seca está en forma de una película.
4. Un dispositivo de irradiación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición farmacéutica seca se obtiene por un proceso de recubrimiento de película, por evaporación de disolvente o por liofilización.
5. Un dispositivo de irradiación según la reivindicación 4, en el que el proceso de recubrimiento de película es recubrimiento por inmersión o recubrimiento por pulverización.
6. Un dispositivo de irradiación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha composición farmacéutica seca comprende un principio activo seleccionado de un derivado de 5-ALA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un dispositivo de irradiación según la reivindicación 6, en el que dicho derivado de 5-ALA es un éster de 5-ALA.
8. Un dispositivo de irradiación según la reivindicación 7, en el que dicha composición farmacéutica seca comprende un éster de 5-ALA de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- $$R^2N-CH_2COCH_2-CH_2CO-OR^1 \quad (I)$$
- en la que
- R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir; y  
R<sup>2</sup> representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R<sup>1</sup>.
9. Un dispositivo de irradiación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho uno o más polímeros están seleccionados de éteres de celulosa, goma gellan, quitosano, derivados de quitosano, pululano, alginatos, ácido hialurónico, derivados de ácido hialurónico y carragenina.
10. Un dispositivo de irradiación según la reivindicación 9, en el que dicho uno o más polímeros están seleccionados de quitosano, derivados de quitosano y éteres de celulosa.
11. Un dispositivo de irradiación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición farmacéutica seca consiste en el principio activo y uno o más polímeros, preferentemente uno o más polímeros seleccionados de éteres de celulosa, goma gellan, quitosano, derivados de quitosano, pululano, alginatos, ácido hialurónico, derivados de ácido hialurónico y carragenina, más preferentemente uno o más polímeros seleccionados de quitosano, derivados de quitosano y éteres de celulosa.
12. Un dispositivo de irradiación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 11, en el que la composición farmacéutica seca se obtiene por liofilización.

13. Un dispositivo de irradiación según la reivindicación 12, en el que la composición farmacéutica seca se obtiene por liofilización de un líquido que se prepara disolviendo o suspendiendo el principio activo y uno o más polímeros que tienen buenas propiedades formadoras de película y/o buenas propiedades formadoras de gel y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables en un disolvente adecuado.
- 5
14. Un dispositivo de irradiación según la reivindicación 13, en el que dicho disolvente adecuado es agua o una mezcla de disolventes, preferentemente agua y alcoholes.
- 10
15. Un dispositivo de irradiación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 12 a 14, en el que la composición farmacéutica seca comprende además uno o varios de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, preferentemente uno o varios de otros excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de plastificantes, agentes colorantes, espesantes, disgregantes, agentes mucoadhesivos, agentes potenciadores de la penetración superficial y/o agentes quelantes.