

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 857**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 41/00 (2010.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2007** **PCT/US2007/011676**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2007** **WO07136633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2007** **E 07794902 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022** **EP 2034963**

54 Título: **Formulaciones en gel de fotosensibilizantes hidrófobos para aplicaciones en mucosas**

30 Prioridad:

18.05.2006 US 801493 P
07.05.2007 US 800599

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2022

73 Titular/es:

BIOLITEC UNTERNEHMENS BETEILIGUNGS II AG
(100.0%)
Untere Viaduktgasse 6/9
1030 Vienna, AT

72 Inventor/es:

ALBRECHT, VOLKER y
SCHEGLMANN, DIETRICH

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 926 857 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones en gel de fotosensibilizantes hidrófobos para aplicaciones en mucosas

5 **Antecedentes de la invención**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. n.º de serie 60/801.493, presentada el 18 de mayo de 2006, y la Solicitud completa de EE. UU. presentada el 7 de mayo de 2007.

10 1. Campo de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica útil en la terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés).

15 2. Declaración de divulgación de información

Para un tratamiento farmacológico eficaz, es importante mantener la concentración del fármaco durante un determinado período de tiempo en el sitio de absorción y facilitar de este modo la captación del fármaco. El fármaco aplicado a la capa mucosa (es decir, que cubre la superficie epitelial de la mucosa) experimenta una rápida eliminación debido al eficaz mecanismo de eliminación que se observa en estas partes del cuerpo, reduciendo así la duración del efecto terapéutico y, por lo tanto, precisando una aplicación frecuente. Cuando se precisa una dosificación frecuente, ello puede dar como resultado un aumento de los costes y puede conducir a una disminución del cumplimiento terapéutico por parte del paciente. En un esfuerzo por superar estas limitaciones, los investigadores han buscado mejorar los sistemas de suministro de las sustancias farmacéuticas. Por lo tanto, un portador de fármaco adecuado con propiedades mucoadhesivas puede mejorar la eficacia de la transferencia del fármaco en el sitio de absorción.

Los sistemas de suministro de fármacos mucoadhesivos usan la atracción entre las células de la mucosa y el portador de fármaco polimérico. Proporcionan la localización del fármaco en el sitio específico del cuerpo y aumentan la eficacia de penetración del fármaco. Estas características potencian enormemente la biodisponibilidad de los fármacos. Obviamente, la comprensión de las interacciones mucosa/polímero en el entorno fisiológico es esencial para diseñar sistemas de suministro mucoadhesivos.

Los portadores de fármaco se usan frecuentemente para transportar y suministrar fármacos a través del cuerpo; protegen al fármaco contra la degradación y pueden prolongar el tiempo de circulación en el torrente sanguíneo. Las células normales pueden protegerse de los efectos secundarios tóxicos del fármaco y el fármaco puede direccionarse al sitio de acción. Ejemplos de dicho portador son las micropartículas, los conjugados de fármaco y polímero, las micelas poliméricas, los liposomas y las nanoesferas.

Se pueden usar portadores de fármaco para suministrar un PS hidrófobo y sus precursores. El portador del medicamento puede estar compuesto por fosfolípidos naturales y/o sintéticos que son capaces de formar micelas/liposomas. Los fotosensibilizantes hidrófobos y sus precursores son insolubles en agua y, por lo tanto, cuando se administran, el cuerpo los absorbe antes de disolverse, lo que provoca efectos secundarios adversos. Los intentos actuales de suministrar sustancias insolubles en agua en medicamentos implican principalmente alguna forma de encapsulación o de portadores de disolvente distintos del agua.

Al formular una composición hidrófoba para aplicación en las mucosas, es importante usar sustancias que sean capaces de solubilizar sustancias hidrófobas estables en condiciones fisiológicas y, sobre todo, que no sean irritantes para la capa de células de la mucosa.

Se han descrito en patentes y en la bibliografía varios sistemas de suministro de fármacos bioadhesivos basados en una diversidad de polímeros. Por ejemplo, la Patente de EE. UU. 6.387.408 de Illum y col. describe el uso de un material adhesivo, la "adhesina" obtenida de bacterias o un análogo sintético de la misma para combinar con un fármaco atrapado en liposomas o una emulsión para proporcionar unión al tracto gastrointestinal. Otro ejemplo en la Patente de EE. UU. 6.428.813 de Akiyama y col. describe un agente farmacéutico anti *Helicobacter pylori* con una composición adherente a la mucosa gastrointestinal potenciada para tratar úlceras gástricas y duodenales.

La Patente de EE. UU. 6.582.720 de Inagi y col. también analiza una composición medicinal que tiene capacidad de adherencia a la capa mucosa del estómago y el duodeno. En este caso, el portador de fármaco se une a la capa mucosa a valores de pH ácidos. En el poli(ácido acrílico) (PAA), la interacción adhesiva se reduce a un pH superior a 5, mientras que la resistencia mucoadhesiva del poli(metacrilato de hidroxietilo) (PHEMA) se reduce a pH 1. La Solicitud de Patente de EE. UU. 2004/0009212 de Tsai describe una composición portadora de mucoadhesivo termosensible para el suministro tópico de un PS útil en la terapia fotodinámica (PDT). La Solicitud de Patente de EE. UU. 2002/0156062 de Boch y col. describe el uso de microagregados hidrosolubles (por ejemplo, micelas, liposomas) para suministrar fotosensibilizantes hidrófobos (insolubles en agua) a base de macrociclos polipirrólicos, sin embargo, la formulación no es específica para la administración en las mucosas.

El documento US 2004/0009212 A1 describe una composición portadora de medicamento que comprende principalmente un polímero mucoadhesivo y un polímero termosensible. La composición portadora de medicamento es especialmente adecuada para uso en el suministro tópico de ácido 5-aminolevulínico (= ALA) para diagnóstico o terapia fotodinámica.

El documento US 2005/0048109 A1 describe una formulación liposómica farmacéutica para terapia fotodinámica que comprende un fotosensibilizante de porfirina no polar y uno o más fosfolípidos. La formulación liposómica proporciona cantidades terapéuticamente eficaces del fotosensibilizante para administración intravenosa. Los fosfolípidos pueden modificarse por pegilación.

En el campo de la PDT existe la necesidad continua de un sistema de suministro de fármacos que sea sencillo, no tóxico, químicamente inerte y económico, y que pueda usarse fácilmente para formular diferentes tipos de fotosensibilizantes. Se precisan formulaciones de fotosensibilizantes hidrófobos no solo para mantener el fármaco en una forma relativamente no agregada, sino también para lograr un suministro eficaz en un sitio diana. La formulación debe ser estable antes de la administración, al tiempo que presenta un suministro y un rendimiento eficaces en el sitio diana.

Objetivos y breve resumen de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica mejorada para un fotosensibilizante hidrófobo que es mTHPC para aplicación tópica.

También es el objetivo de la presente invención proporcionar una formulación innovadora de dicho PS hidrófobo que sea adecuada para la aplicación en las mucosas.

Otro objetivo de la presente invención es incorporar dicho PS hidrófobo y sus precursores en una vesícula liposómica de tamaño adecuado facilitando así su fácil transporte a través de la capa de mucina.

Un objetivo adicional de la invención es usar uno o más copolímeros de bloques o polímeros con propiedades mucoadhesivas para mejorar la interacción entre la capa mucosa y la formulación del medicamento.

Expresado brevemente, la presente invención proporciona formulaciones mejoradas de un fotosensibilizante hidrófobo que es mTHPC y sus precursores, que son adecuados para la administración en las mucosas. La formulación de la invención comprende dicho fotosensibilizante hidrófobo que se ha incorporado en liposomas del tamaño adecuado. De forma adicional, estas formulaciones incluyen la incorporación de liposomas de PS encerrado en un copolímero de bloques o matriz polimérica.

El liposoma de la presente invención permite que el fotosensibilizante hidrófobo se incorpore a una matriz polimérica o termogel y, por lo tanto, propicia el contacto íntimo entre la formulación y la capa mucosa para potenciar la absorción del fármaco.

Los anteriores y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción leída junto con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una curva de filtración en gel de mTHPC formulada con liposomas. Tanto los componentes lipídicos como la mTHPC muestran la misma distribución en todas las fracciones recolectadas.

La figura 2 ilustra el comportamiento de penetración de la formulación en gel en la matriz de celulosa a 37 °C, 100 % de HR.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En la presente invención se usan una o más formulaciones de copolímero de bloques-liposoma o polímero-liposoma para facilitar el suministro de un fármaco altamente hidrófobo, que es mTHPC. El copolímero de bloques incluye copolímeros tribloque simétricos compuestos por óxido de polietileno (PEO) y óxido de polipropileno (PPO). El polímero se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido acrílico) (PAA), carbopol, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acrilato de metilo), ácido hialurónico y quitosano.

Una formulación ideal debe ser no tóxica y no irritante para el epitelio de la mucosa, debe ser económica y debe tener una amplia especificidad para solubilizar los agentes farmacéuticos insolubles en agua, y ligeramente solubles, ofreciendo de este modo flexibilidad de aplicación con respecto a la mejora de la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua y la manipulación de los perfiles de liberación. Superando así los problemas de los actuales

sistemas de suministro de fármacos, las formulaciones descritas de un copolímero-liposoma-portador de fármaco muestran una buena propiedad de adherencia a la mucosa y una elevada biodisponibilidad del fármaco.

Dado que el cuerpo humano consiste principalmente en agua, los fármacos hidrófobos son problemáticos cuando el cuerpo de un paciente intenta absorberlos. Para mejorar la eficacia del suministro de PS hidrófobo y su precursor, se pueden envolver dichos compuestos en una estructura lipídica denominada liposoma. La mayoría de los fotosensibilizantes de interés para la PDT son hidrófobos. La tendencia de los fármacos fotosensibilizantes altamente hidrófobos a experimentar agregación en contacto con sistemas acuosos tiene un efecto de disminución de la activación del fotosensibilizante por la luz. Por lo tanto, dichos fármacos deben administrarse en una formulación adecuada para minimizar la agregación *in vivo*.

La administración en las mucosas de agentes farmacéuticos provoca una respuesta terapéutica sólo si se posibilita que dosis significativas del fármaco permeen la capa de absorción membrana-muco. La permeación del fármaco se puede mejorar mediante el uso de polímeros mucoadhesivos y potenciadores de la permeación. La generación de una formulación de fármaco novedosa basada en el conocimiento de la membrana de absorción puede mejorar la biodisponibilidad de los fármacos aplicados por vía mucosa. Los agentes farmacéuticos mencionados anteriormente son fotosensibilizantes hidrófobos y sus precursores, que no son solubles en agua o son solo ligeramente solubles en agua. El suministro de fármacos hidrófobos a la capa mucosa que está compuesta por un 90 % de agua como componente principal precisa una formulación de fármaco bien diseñada.

El suministro de fármacos a la capa mucosa se enfrenta a muchos problemas ya que las capas mucosas están protegidas por mecanismos eficaces de eliminación. Un sistema de suministro de fármacos que comprende un polímero mucoadhesivo puede aumentar el tiempo de contacto de la formulación en la superficie de la mucosa, potenciando, por lo tanto, la cantidad de fármaco que se absorbe.

La vía por la cual el PS es absorbido por las células depende de sus propiedades químicas, tamaño, cargas y propiedades hidrófilas e hidrófobas. Adicionalmente, el tipo de portador de medicamento usado para suministrar el PS a la célula también puede influir en la acumulación y distribución intracelulares. Por lo tanto, es importante comprender cómo se internalizan estos compuestos farmacéuticos en las células diana.

Los sistemas de suministro mucoadhesivos pueden adherirse a la capa mucosa que cubre el epitelio de la mucosa. Estas propiedades mucoadhesivas son en muchos casos ventajosas para potenciar la permeación del PS a través de la membrana de absorción de la mucosa al prolongar el tiempo de permanencia del fármaco en la mucosa, lo que permite una liberación sostenida del fármaco en este sitio; de esta manera, se puede lograr un período prolongado de captación del fármaco y, posteriormente, una mayor cantidad de fármaco total absorbido. Puede garantizarse un contacto íntimo del portador de fármaco con la membrana de absorción proporcionando la base para un alto gradiente de concentración como fuerza motriz para la captación del fármaco.

En una de las realizaciones de la presente invención, se propone una formulación innovadora para un PS hidrófobo que es mTHPC y su precursor, con capacidad de direccionamiento mejorada y actividad fotodinámica potenciada. El PS hidrófobo y los precursores del PS se empaquetan en una vesícula liposómica de tamaño adecuado (150 nm). El tamaño del liposoma es importante para el proceso de difusión a través de la capa mucosa, los liposomas cargados con PS hidrófobos de gran tamaño muestran una mala difusión a través de la membrana de mucina, mientras que la reducción del tamaño mejora la difusión a través de la capa celular. El PS hidrófobo que es liposoluble se incorpora a una bicapa liposómica. La presencia de ligandos superficiales, tales como monosialogangliósido o polioxietileno en la superficie liposómica potencia la estabilidad del liposoma en el entorno fisiológico.

La mucoadhesión de los polímeros a la mucosa es esencial para su interacción con la membrana para conseguir un efecto potenciador de la permeación. Para actuar como polímero mucoadhesivo, los polímeros deben poseer algunas características fisicoquímicas generales tales como una propiedad de superficie adecuada para humedecer las superficies de moco/de tejido mucoso y suficiente flexibilidad para penetrar la membrana mucosa. Los polímeros mucoadhesivos más eficientes tienen propiedades fisicoquímicas que son en su mayoría similares al sustrato mucoso.

Se han investigado diferentes clases de polímeros sintéticos y naturales para su uso potencial como mucoadhesivos. Los ejemplos de polímeros sintéticos son poli(ácido acrílico) (PAA), carbopol, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acrilato de metilo) y polímeros naturales como el ácido hialurónico y el quitosano. En algunos casos se precisa la copolimerización para mejorar la propiedad mucoadhesiva del polímero. El uso de copolímeros de bloques en la superficie del gel proporciona un control más detallado de la interacción gel-mucosa.

En la presente invención se proponen formulaciones a base de copolímeros-liposomas que ofrecen una dispersión rápida y una absorción del fármaco potenciada. Estas formulaciones de liposomas de copolímero parecen tener la capacidad de suministrar cantidades más grandes de composición farmacéutica en la mucosa que las lociones y cremas convencionales, ya que proporcionan una mejor reserva para un fármaco poco soluble a través de su capacidad de solubilización potenciada. Los fármacos hidrófobos se formulan con éxito en un copolímero de bloques conocido como pluronics. Los pluronics son una familia de copolímeros tribloque simétricos compuestos por óxido de

polietileno (PEO) y óxido de polipropileno (PPO). Los pluronics se usan en la industria farmacéutica para la emulsificación, la solubilización, la dispersión y como agentes espesantes, de recubrimiento y humectantes.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, pero no se limita a los mismos.

Ejemplo 1:

La formulación en gel (0,5 mg de mTHPC/ml; Lutrol al 19 % y agua) muestra una alta solubilidad del fármaco hidrófobo. (m-tetrahidroxifenilclorina (mTHPC), también conocida como Temoporfin, es un fotosensibilizante hidrófobo):

	Contenido de fármaco ($A_{650\text{ nm}}$)	
	Sin filtración	Filtración de 0,2 μm
Formulación en gel (concentración 1)	0,48 $\pm$ 0,01	0,49 $\pm$ 0,05
Formulación en gel (concentración 2)	0,536 $\pm$ 0,013	0,539 $\pm$ 0,014

El valor de la tabla anterior muestra que no se ha observado agregación del fármaco.

Ejemplo 2

Localización de mTHPC dentro de la bicapa liposómica de la formulación

Filtración en gel de la formulación liposómica realizada en columnas Sephadex G50. Según se muestra en la Figura 1, los lípidos y mTHPC muestran la misma distribución en todas las fracciones, lo que indica una interacción física de ambos componentes, es decir, la integración de mTHPC en la bicapa lipídica.

Ejemplo 3

Estabilidad de la formulación en gel

El tamaño de partícula de los liposomas es estable durante el termoendurecimiento de la matriz de gel, como se indica en la siguiente tabla.

	Tamaño de partícula (nm)	Índice de polidispersidad
Formulación en gel cargada de fármaco, antes del cambio de temperatura a 37 °C	142,7 $\pm$ 0,2	0,123 $\pm$ 0,005
Formulación en gel cargada de fármaco, después del cambio de temperatura a 37 °C	141,4 $\pm$ 0,6	0,137 $\pm$ 0,005

Ejemplo 4

Estabilidad de la formulación en gel lista para usar a temperatura ambiente (concentración de fármaco de 0,5 mg/ml).

Tamaño de partícula (nm)	Fármaco (mg/ml)	Tiempo de almacenamiento (días)	IP
124	0,5	1	0,64
122	0,5	6	0,63
102	0,5	19	0,80
110	0,5	36	0,62
117	0,5	104	0,80
112	0,5	180	0,60
117	0,5	280	0,61
108	0,5	418	0,69
118	0,5	467	0,58

El tamaño de partícula de la formulación cargada aumentó solo ligeramente durante el período de almacenamiento, como se observa en la tabla, lo que indica una alta estabilidad física a la temperatura y condición de almacenamiento.

Ejemplo 5:

- 5 La Figura 2 ilustra el comportamiento de penetración de la formulación en gel de mTHPC (0,5 mg de fármaco/ml) que se administró a la matriz de celulosa a 37 °C, 100 % de HR. Las concentraciones de fármaco se miden después de 16 horas de incubación. Cada capa representa 0,25 mm de profundidad y la capa 1 es el sitio de aplicación. A partir de la figura 2 se observa que la penetración del fármaco disminuye a medida que aumenta el número de capas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de composición química para el suministro de un fármaco hidrófobo a través de una membrana recubierta de moco, que comprende:
un portador para solubilizar dicho fármaco, siendo dicho portador químicamente estable en un entorno de dicha membrana recubierta de moco, siendo dicho portador no irritante de las mucosas, y siendo dicho portador un mucoadhesivo; y
un fotosensibilizante hidrófobo liposoluble o un precursor de tal fotosensibilizante que sea liposoluble;
en donde el portador comprende una vesícula liposómica y un copolímero de bloques para la mucoadhesión,
en donde dicho copolímero de bloques incluye copolímeros tribloque simétricos compuestos por óxido de polietileno (PEO) y óxido de polipropileno (PPO), o un polímero para mucoadhesión seleccionado del grupo que consiste en poli(ácido acrílico) (PAA), carbopol, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acrilato de metilo), ácido hialurónico y quitosano;
en donde el fotosensibilizante o precursor del fotosensibilizante está empaquetado en dicha vesícula liposómica; y
en donde el fotosensibilizante es temoporfina (mTHPC).
2. La formulación de composición química según la reivindicación 1, en donde dicho portador comprende un fosfolípido.
3. La formulación de composición química según la reivindicación 1, que incluye además un potenciador de la permeación.
4. La formulación de composición química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que incluye además ligandos en la superficie liposómica.
5. La formulación de composición química según la reivindicación 4, en donde dichos ligandos son monosialogangliósido o polioxietileno.
6. La formulación de composición química según una cualquiera de la reivindicación 1 a 5, en donde dicho liposoma tiene un diámetro inicial inferior a o de aproximadamente 150 nm.
7. La formulación de composición química según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el suministro de fármacos a través de una membrana mucosa usando una formulación de termogel o de matriz polimérica que comprende las etapas de:
a) proporcionar una formulación de composición química como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y
b) aplicar dicha formulación de composición química a una membrana mucosa.
8. La formulación de composición química para su uso según la reivindicación 7, en donde dicha formulación se usa para tratar la displasia celular, el cáncer u otras patologías.

Figura 1

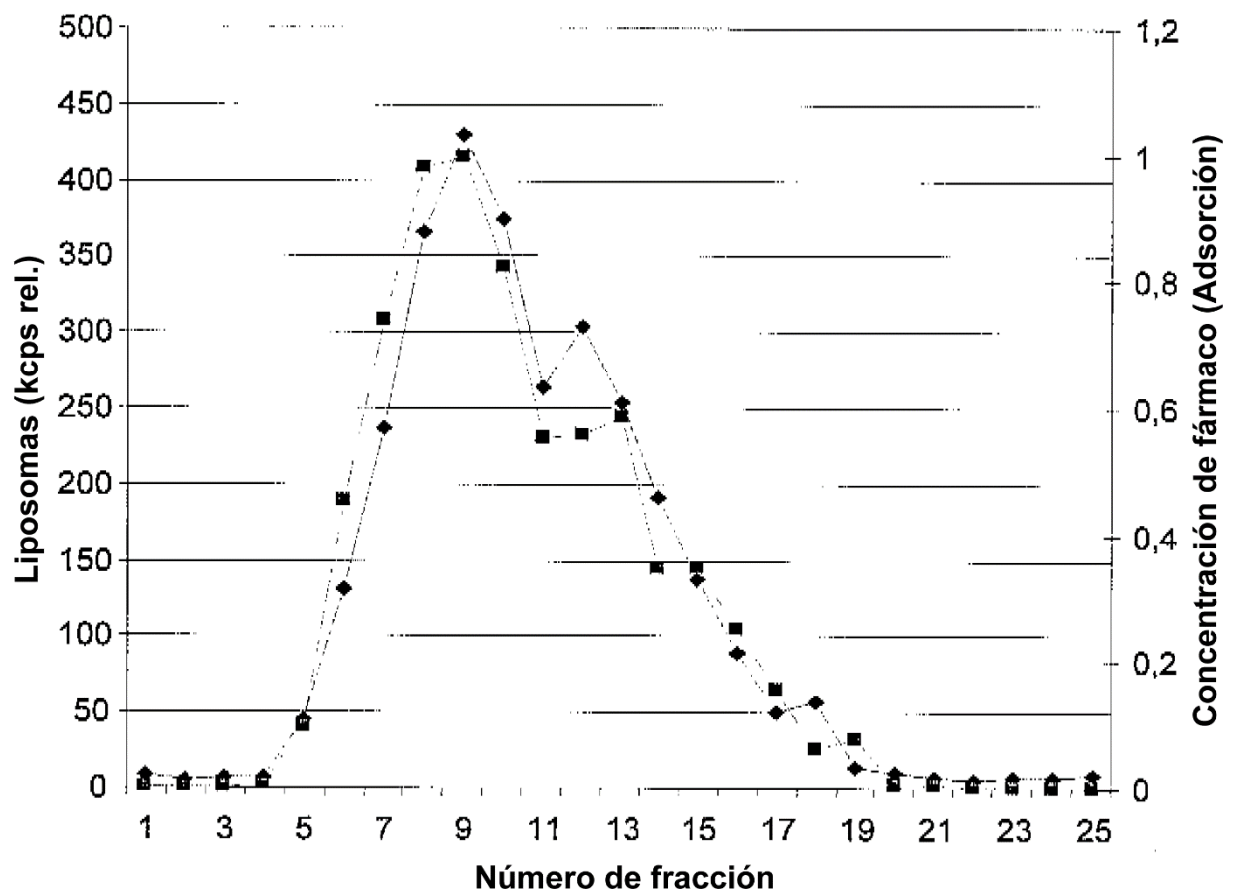
Filtración en gel con Sephadex G50

Figura 2

Matriz de celulosa

