

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2008.01.11	(73) Titular(es): PHOTOCURE ASA	
(30) Prioridade(s): 2007.01.11 GB 0700580	HOFFSVEIEN 4 0275 OSLO	NO
(43) Data de publicação do pedido: 2009.11.25	(72) Inventor(es): JO KLAVENESS	NO
(45) Data e BPI da concessão: 2015.06.17	ASLAK GODAL	NO
191/2015	HANS CHRISTIAN WULF	DK
	PER HARALD FUGLERUD	NO
	(74) Mandatário: MARIA TERESA DELGADO	
	AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO E DERIVADOS DO MESMO**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROPORCIONA A UTILIZAÇÃO DE UM FOTOSSENSIBILIZADOR QUE É O ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) OU UM DERIVADO (POR EXEMPLO, UM ÉSTER) DE 5-ALA, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, NO FABRICO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA UTILIZAÇÃO EM MÉTODOS DE TERAPÊUTICA FOTODINÂMICA (TFD) NUM ANIMAL, EM QUE A REFERIDA TFD COMPREENDE: (A) A ADMINISTRAÇÃO AO DITO ANIMAL DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O DITO FOTOSSENSIBILIZADOR; E (B) A FOTOATIVAÇÃO DO DITO FOTOSSENSIBILIZADOR, E EM QUE OS EFEITOS SECUNDÁRIOS (POR EXEMPLO, DOR E/OU ERITEMA) DA DITA TFD SÃO PREVENIDOS OU REDUZIDOS ATRAVÉS DA UTILIZAÇÃO DE UM OU MAIS DE (I)-(IV): (I) A DITA COMPOSIÇÃO COMPREENDE O DITO FOTOSSENSIBILIZADOR NUMA CONCENTRAÇÃO INFERIOR A 10% EM PESO (POR EXEMPLO, 0,5 A 8% EM PESO), (II) A DITA COMPOSIÇÃO É ADMINISTRADA DURANTE MENOS DE 2 HORAS (POR EXEMPLO, 30 MINUTOS A 90 MINUTOS) ANTES DA DITA FOTOATIVAÇÃO, (III) A DITA FOTOATIVAÇÃO É REALIZADA COM UMA FONTE DE LUZ COM UMA TAXA DE FLUÊNCIA DE MENOS DO QUE 50 MW/CM² (POR EXEMPLO, 5 A 40 MW/CM²), (IV) A DITA FOTOATIVAÇÃO É LEVADA A CABO COM A LUZ SOLAR. PREFERIVELMENTE, OS EFEITOS SECUNDÁRIOS DA TFD SÃO PREVENIDOS OU REDUZIDOS PELA UTILIZAÇÃO DE (III) OU (IV) EM COMBINAÇÃO COM (I) E/OU (II).

RESUMO**"UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO E DERIVADOS DO MESMO"**

A invenção proporciona a utilização de um fotossensibilizador que é o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ou um derivado (por exemplo, um éster) de 5-ALA, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no fabrico de uma composição para utilização em métodos de terapêutica fotodinâmica (TFD) num animal, em que a referida TFD compreende: (a) a administração ao dito animal de uma composição compreendendo o dito fotossensibilizador; e (b) a fotoativação do dito fotossensibilizador, e em que os efeitos secundários (por exemplo, dor e/ou eritema) da dita TFD são prevenidos ou reduzidos através da utilização de um ou mais de (i)-(iv): (i) a dita composição compreende o dito fotossensibilizador numa concentração inferior a 10% em peso (por exemplo, 0,5 a 8% em peso), (ii) a dita composição é administrada durante menos de 2 horas (por exemplo, 30 minutos a 90 minutos) antes da dita fotoativação, (iii) a dita fotoativação é realizada com uma fonte de luz com uma taxa de fluência de menos do que 50 mW/cm² (por exemplo, 5 a 40 mW/cm²), (iv) a dita fotoativação é levada a cabo com a luz solar. Preferivelmente, os efeitos secundários da TFD são prevenidos ou reduzidos pela utilização de (iii) ou (iv) em combinação com (i) e/ou (ii).

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO E DERIVADOS DO MESMO"

Esta invenção refere-se à terapêutica fotodinâmica (TFD), e em particular com a utilização de derivados de 5-ALA em TFD em que os efeitos secundários (por exemplo, dor e/ou eritema) da TFD são prevenidos ou reduzidos.

A TFD, ou fotoquimioterapia como também é conhecida, é uma técnica para o tratamento de várias anormalidades ou distúrbios da pele ou outros órgãos epiteliais ou mucosas, especialmente cancros ou lesões pré-cancerosas, bem como certas lesões não malignas (por exemplo, afeções de pele tais como psoríase, queratose actínica (AK) e acne). A TFD envolve a aplicação de agentes fotossensibilizadores (fotoquimioterapêuticos) na área afetada do corpo, seguida pela exposição à luz de fotoativação a fim de ativar os agentes fotossensibilizadores e convertê-los na forma citotóxica, por meio dos quais as células afetadas são mortas ou o seu potencial proliferativo é diminuído.

É conhecida uma gama de agentes fotossensibilizadores, incluindo os psoralenos, as porfirinas (por exemplo, Photofrin®), as clorinas e as ftalocianinas. No entanto, entre os agentes fotossensibilizadores mais úteis clinicamente, conhecidos na técnica, estão o ácido 5-aminolevulínico e os derivados do mesmo, por exemplo ésteres, tais como ésteres de 5-ALA.

Embora a TFD com 5-ALA e derivados de 5-ALA seja clinicamente útil no tratamento de uma ampla gama de doenças, uma importante desvantagem de tal tratamento são os efeitos secundários concomitantes, em particular no local de tratamento. Estes incluem muitas vezes a dor, eritema, inchaço, edema, ardor, prurido, descamação, hiperpigmentação e irritação prolongada e hipersensibilidade após o tratamento. Tais efeitos

secundários são particularmente indesejáveis quando o local de tratamento é o rosto, o couro cabeludo ou o pescoço. Frequentemente é este o caso quando a TFD é para o tratamento de lesões (por exemplo, acne, carcinoma de células basais, queratose actínica, carcinoma de células escamosas).

A ocorrência de tais efeitos secundários é reconhecida no documento WO2006/051269 que divulga a utilização de ésteres de 5-ALA em TFD para o tratamento de acne. O documento WO2006/051269 descreve um estudo em que um creme compreendendo 16% em peso de éster metílico de ALA é aplicado nos rostos dos sujeitos durante 3 horas, seguido de exposição dos rostos dos sujeitos a luz vermelha não coerente (dose de luz de 37 J/cm^2). O tratamento foi então repetido duas semanas mais tarde. Embora os resultados confirmassem que a TFD com éster metílico de ALA é eficaz no tratamento de acne, os sujeitos também indicaram que o tratamento causou alguma dor.

O documento WO02/13788 divulga um estudo semelhante sobre a utilização de ácido ALA em TFD para o tratamento de acne. Neste caso, ácido ALA a 20% foi aplicado nas costas dos sujeitos durante 3 horas e depois os sujeitos foram expostos a luz de banda larga de 150 J/cm^2 . Mais uma vez os resultados confirmaram que a TFD com ALA é eficaz para o tratamento de acne, mas os sujeitos também relataram uma variedade de efeitos secundários indesejáveis. Por exemplo, o documento WO02/13788 relata que eritema, hiperpigmentação e descamação foram observados frequentemente após o tratamento de TFD e afirma que, em alguns casos, um tratamento subsequente teve mesmo de ser adiado. Relatos de dor, ardor e prurido durante e após o tratamento também foram comuns.

O documento WO02/13788 relata o regime de tratamento acima descrito como um regime de "dose alta, energia alta" e afirma-se que proporciona uma melhoria permanente do

acne. O documento W002/13788 divulga adicionalmente um regime de "dose baixa, energia baixa" que se afirma ser desenhado para proporcionar alívio de acne. Neste tratamento é aplicado 0,1 a 10% em peso de ácido ALA e depois de esperar que o ácido ALA penetre na pele, é seguido por irradiação com uma dose de luz de 1 a 20 J/cm². O documento W002/13788 sugere que este regime seja utilizado em tratamentos múltiplos ocasionais para aliviar a acne e seja repetido conforme necessário para manter a diminuição da mesma. Embora seja reconhecido que a utilização de um tal regime pode estar isenta de dor, a implicação no documento W002/13788 consiste em que o efeito terapêutico deste regime de tratamento é menor do que o regime de dose alta, energia alta, que descreve e exemplifica.

Assim, ainda existe uma necessidade de métodos alternativos à TFD que são livres de efeitos secundários indesejáveis (por exemplo, dor), mas que têm uma elevada eficácia terapêutica.

Surpreendentemente, foi agora verificado que uma TFD terapeuticamente aceitável, substancialmente isenta de dor (por exemplo, isenta de dor), que pode ser alcançada modificando a composição fotossensibilizadora utilizada na TFD e alterando o procedimento de TFD.

Assim, visto de um primeiro aspeto, a invenção proporciona uma composição que compreende éster metílico de 5-ALA, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para utilização em terapêutica fotodinâmica (TFD) num animal para o tratamento de acne, em que a dita TFD compreende:

(a) a administração da dita composição ao dito animal;
e

(b) a fotoativação do dito éster metílico de 5-ALA,
e em que os efeitos secundários da dita TFD são prevenidos ou reduzidos através de

(i) a dita composição compreende éster metílico de 5-ALA numa concentração de menos de 10% em peso, e

(ii) a dita composição é administrada durante menos de 2 horas antes da dita fotoativação.

Em formas de realização preferidas da invenção, a TFD tem substancialmente o mesmo efeito terapêutico que o tratamento padrão de TFD correspondente.

O termo "animal" significa, no presente documento, qualquer ser humano ou não humano. Os animais preferidos para tratamento de acordo com a invenção são seres humanos.

A utilização de 5-ALA e derivados de 5-ALA (ácido 5-amino-4-oxo-pentanoico, de outro modo conhecido como ácido 5-aminolevulínico) em TFD é bem conhecida na literatura científica e de patentes (veja-se, por exemplo, J.C. Kennedy *et al.*, J. Clin. Laser Med. Surg. (1996) 14:289-304, patente U.S.-A-5.079.262, patente U.S.-A-5.211.938, patente U.S.-A-5.234.940, patente U.S.-A-5.422.093, patente U.S.-A-6.034.267, documentos WO91/01727, WO96/28412, WO2005/092838 e WO2006/051269). Sharfaei *et al.* (Archives of Dermatological Research, 294 (5): 237-242, julho de 2002) descreve composições que compreendem 8% em peso de MAL as quais mostraram um efeito profilático quando aplicadas na pele de ratinhos sem pelo, isto é retardando o aparecimento de tumores induzidos por UV. Moan *et al.* (Journal of Investigative Dermatology, 125(5): 1039-1044, novembro de 2005) descreve a influência da exposição à luz sobre a cinética da formação de PpIX na pele normal de ratinhos após a aplicação de 20% em peso de MAL. Juzeniene *et al.* (Photochemistry and Photobiology, 76(3): 329-334, setembro de 2002) diz respeito à farmacocinética de PpIX após a administração de certos fotossensibilizadores, incluindo MAL. O documento WO 02/10120 descreve ésteres de alquilo ramificados e derivados de éster de alquilo substituídos de ALA. O documento WO 98/30242 diz respeito a TFD de distúrbios da pele e a utilização combinada de ALA

ou ésteres de ALA com outros tipos de fotossensibilizadores. Itoh et al. (Archives of Dermatology, 136(9): 1093-1095, setembro de 2000) e Pollock et al. (The British Journal of Dermatology, 151(3): 616-622, setembro de 2004) ambos descrevem a TFD de acne utilizando ALA: Itoh et al. descreve a utilização de 20% em peso de ALA com um período de 4 horas entre a administração e a fotoativação, enquanto Pollock et al. descreve a utilização de 20% em peso de ALA com um período de 3 horas entre a administração e a fotoativação. Wiegell et al. (Archives of Dermatology, 139(9): 1173-1177, 2003) descreve a utilização de 20% em peso de ALA ou MAL com um período de 3 horas entre a administração e a fotoativação para utilização na TFD de acne. O documento WO 03/077911 refere-se a métodos de tratamento de condições pré-melanoma utilizando ésteres de ALA. O éster metílico de 5-ALA, bem como os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são adequados para as utilizações e métodos descritos no presente documento.

O composto para utilização na invenção pode ser preparado por qualquer procedimento convencional disponível na técnica (por exemplo, como descrito no documento W002/10120 para PhotoCure ASA). Por exemplo, ésteres de 5-ALA podem ser preparados por reação de 5-ALA com o álcool apropriado na presença de ácido. Em alternativa, o composto para utilização na invenção pode estar disponível comercialmente (por exemplo, a partir de Photocure ASA, Noruega).

O composto para utilização de acordo com a invenção pode estar sob a forma de uma amina livre (isto é, $-NH_2$) ou preferivelmente, sob a forma de um sal fisiologicamente aceitável. Tais sais são preferivelmente sais de adição de ácido com ácidos orgânicos ou inorgânicos, fisiologicamente aceitáveis. Os ácidos adequados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido bromídrico, ácido

fosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfônico e derivados de ácido sulfônico. Os ácidos iodídricos também podem ser adequados. Os sais particularmente preferidos são sais de adição de ácido com ácido clorídrico e derivados de ácido sulfônico (por exemplo, mesilato ou tosilato), tal como descrito no documento W02005/092838 para PhotoCure ASA. Os procedimentos para a formação de sais são convencionais na técnica.

Na invenção, um único fotossensibilizador como definido anteriormente no presente documento (isto é, éster metílico de 5-ALA) pode ser utilizado sozinho na TFD. Em alternativa, uma combinação de dois ou mais, preferivelmente dois, fotossensibilizadores pode ser utilizada, em que pelo menos um dos fotossensibilizadores é éster metílico de 5-ALA, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outros fotossensibilizadores que podem ser formulados com éster metílico de 5-ALA ou coadministrados de acordo com a invenção incluem:

Derivado de heniatoporfirina (HpD);

Hematoporfirinas como Photofrin® (Quadra Logic Technologies Inc., Vancouver, Canadá) e Hematoporfirina IX (HplX;

Photosan III (Seehof Laboratorium GmbH, Seehof, Wesselburenerkoog, Alemanha);

Clorinas, tais como tetra(m-hidroxifenil)clorinas (m-THPC) e suas bacterioclorinas (Scotia Pharmaceuticals Ltd, Surrey, Reino Unido), mono-L-aspartil clorina e6 (NPe6) (Nippon Petrochemical Co., CA, EUA), clorina e6 (Porphyrin Products Inc.), benzoporfirinas (Quadra Logic Technologies Inc., Vancouver, Canadá) (por exemplo, anel monoácido A derivado da benzoporfirina, BPD-MA) e purpurinas (PDT Pharmaceuticals Inc., CA, EUA) (por exemplo, etiopurpurina de estanho-etilo, SnEt₂); ftalocianinas (por exemplo, zinco (Quadra

Logic Technologies Inc., Vancouver, Canadá), algumas ftalocianinas de alumínio ou silício, que podem ser sulfonadas, em particular ftalocianinas sulfonadas, tais como dissulfonato de ftalocianina de alumínio (AlPcS_{2a}) ou tetrassulfonato de ftalocianina de alumínio (AlPcS_4);

porfícenos;

Hipocrelinas

Protoporfirina IX (PpIX);

Di-éteres de hematoporfirina;

Uroporfirinas;

Coproporfirinas;

Deuteroporfirina;

/

Poli-hematoporfirina (PHP), e precursores e derivados da mesma; e

antibióticos tais como tetraciclina (por exemplo Topicycline®, Shire).

Preferivelmente o segundo fotossensibilizador será uma Hematoporfirina (por exemplo, Photofrin®), uma clorina (particularmente m-THPC ou clorina e6) ou uma ftalocianina sulfonada (particularmente dissulfonato de ftalocianina de alumínio ou tetrassulfonato de ftalocianina de alumínio).

Se um segundo fotossensibilizador é utilizado em conjunto com éster metílico de 5-ALA de acordo com a presente invenção, as condições da TFD asseguram ainda preferivelmente que poucos efeitos secundários do tratamento ocorram, se houver algum. Isto pode ser conseguido pela utilização de (i) e (ii) tal como anteriormente descrito no presente documento e, opcionalmente uma dose baixa (por exemplo, dose sub-terapêutica) do segundo fotossensibilizador.

Assim, num aspeto adicional, a invenção proporciona a utilização de um primeiro fotossensibilizador que é éster metílico de 5-ALA, ou um sal farmacêuticamente aceitável do

mesmo, juntamente com um segundo fotossensibilizador no fabrico de uma composição para utilização na TFD conforme definido anteriormente no presente documento.

Além disso, o composto para utilização de acordo com a invenção, pode ser formulado e/ou administrado com outros componentes ativos que são capazes de aumentar o efeito fotossensibilizador e, assim, melhorar a TFD. Por exemplo, agentes quelantes podem, com benefício, ser incluídos e/ou coadministrados, a fim de aumentar a acumulação de Pp; a quelação de ferro pelo agente quelante, impede a sua incorporação em Pp para formar hemo pela ação da enzima ferroquelatase, levando a uma acumulação de Pp. O efeito fotossensibilizador é assim potenciado.

Agentes quelantes adequados incluem ácidos aminopolicarboxílicos, incluindo qualquer dos quelantes descritos na literatura para desintoxicação de metal ou para a quelação de iões metálicos paramagnéticos em agentes de contraste de ressonância magnética. Pode ser feita menção particular de EDTA, CDTA (ácido ciclohexano-diamina tetracético), DTPA e DOTA e derivados/análogos bem conhecidos dos mesmos. São particularmente preferidos EDTA e DTPA. Para alcançar o efeito quelante de ferro, podem também ser utilizados desferrioxamina e outros sideróforos, por exemplo, em conjunto com agentes quelantes de ácido aminopolicarboxílico, tais como EDTA.

Quando presente, o agente quelante pode ser convenientemente utilizado numa concentração de 0,05 a 20%, por exemplo, 0,1 a 10% (p/p).

Os potenciadores de penetração podem também ter um efeito benéfico no aumento do efeito fotossensibilizador do composto, para utilização na invenção. Por conseguinte, agentes que assistem à penetração da superfície, especialmente dialquilsulfóxidos tais como dimetilsulfóxido (DMSO) podem também ser incluídos nas composições para utilização na invenção e/ou ser coadministrados. Os agentes

auxiliares de penetração superficial podem ser qualquer um dos agentes que assistem à penetração na pele descritos na literatura farmacêutica por exemplo, quelantes (por exemplo, EDTA), agentes tensioativos (por exemplo, dodecilsulfato de sódio), agentes não tensioativos, sais biliares (por exemplo, desoxicolato de sódio) e ácidos gordos (por exemplo, ácido oleico). Exemplos de agentes adequados que assistem à penetração de superfície incluem isopropanol, HPE-101 (disponível de Hisamitsu), DMSO e outros dialquilsulfóxidos, em particular, n-decilmetil-sulfóxido (NDMS), dimetilsulfacetamida, dimetilformamida (DMFA), dimetilacetamida, glicóis, vários derivados de pirrolidona (Woodford *et al.*, J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5: 167-177), e Azone® (Stoughton *et al.*, Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9: 725-744), ou misturas dos mesmos.

O agente de penetração de superfície pode ser convenientemente proporcionado num intervalo de concentração de 0,2 a 50% (p/p), por exemplo, cerca de 10% (p/p).

AS composições para utilização de acordo com a invenção podem incluir adicionalmente agentes lubrificantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensão, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, potenciadores da adsorção, por exemplo, os agentes que assistem à penetração na superfície como os mencionados abaixo, e semelhantes.

O composto para utilização de acordo com a invenção pode ser formulado em qualquer forma convencional com um ou mais veículos ou excipientes fisiologicamente aceitáveis, de acordo com técnicas bem conhecidas na técnica. Quando apropriado, o composto ou as composições para utilização na invenção são esterilizados, por exemplo, por irradiação γ , autoclave ou esterilização por calor, antes ou depois da adição de um veículo ou excipiente, quando estiver

presente, para proporcionar formulações estéreis. As composições da invenção podem também ser formuladas de modo a proporcionar uma libertação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após administração ao paciente empregando procedimentos bem conhecidos na técnica. Podem ser utilizados, por exemplo, agentes solubilizantes e/ou estabilizadores, por exemplo, ciclodextrinas (CD) α , β , γ e HP- β ciclodextrina. As composições podem estar em qualquer forma farmacêutica apropriada, por exemplo, como uma emulsão ou em lipossomas, niossomas, microesferas, nanopartículas ou semelhantes. O composto para utilização na invenção pode então ser absorvido, incorporado ou ligado a estas formas.

O pH na composição final está preferivelmente no intervalo de 2,5 a 7,4. É preferível um pH levemente ácido, por exemplo, pH de 5-7.

As composições podem ser administradas sistemicamente (por exemplo, por via oral ou parentérica) ou mais preferivelmente localmente (por exemplo, por injeção ou por via tópica) no local afetado ou próximo deste. A via de administração irá depender da gravidade, natureza e localização da doença a ser tratada, bem como do fotossensibilizador (ou combinação de fotossensibilizadores) utilizado. Geralmente, no entanto, a administração local, e ainda mais preferivelmente, a aplicação tópica é preferida. A administração tópica em locais inacessíveis pode ser alcançada através de técnicas conhecidas na técnica, por exemplo, através da utilização de cateteres ou outros sistemas de distribuição de fármacos adequados.

As composições que podem ser administradas sistemicamente incluem comprimidos simples ou revestidos, cápsulas, suspensões e soluções contendo o componente ativo opcionalmente em conjunto com um ou mais veículos e/ou diluentes convencionais inertes, por exemplo, com amido de

milho, lactose, sacarose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, água, água/etanol, água/glicerol, água/sorbitol, água/polietilenoglicol, propilenoglicol, álcool estearílico, carboximetilcelulose ou substâncias gordas tais como gordura dura ou misturas adequadas dos mesmos.

As composições que podem ser administradas localmente (por exemplo, topicamente) incluem géis, cremes, pomadas, pulverizações, loções, unguentos, bastões, sabões, pós, pessários, aerossóis, gotas, soluções e qualquer das outras formas farmacêuticas convencionais na técnica. Os cremes, pomadas e géis são especialmente preferidos.

Os cremes, pomadas e géis podem ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes adequados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e, em geral, irão conter igualmente um ou mais agentes emulsionantes, dispersantes, de suspensão, espessantes ou corantes. Os pós podem ser formados com o auxílio de qualquer base em pó adequada. As gotas e soluções podem ser formuladas com uma base aquosa ou não aquosa compreendendo também um ou mais agentes dispersantes, solubilizantes ou de suspensão. As pulverizações em aerossol são convenientemente distribuídas a partir de embalagens pressurizadas, com a utilização de um propulsor adequado.

Particularmente, de preferência, as composições para utilização em TFD, de acordo com a invenção estarão sob a forma de uma composição pronta-a-utilizar tal como um creme ou como um kit, como definido anteriormente no presente documento.

A concentração de éster metílico de 5-ALA nas composições finais para TFD irá variar dependendo de vários fatores, incluindo a natureza química do composto, a composição química, o modo de administração e a natureza da

doença a ser tratada. São utilizadas gamas de concentração de menos do que 10% em peso, preferivelmente 0,05 a 8% em peso, ainda mais preferivelmente 0,5 a 6% em peso, por exemplo, 1,5 a 4,5% em peso ou 2 a 4% em peso. As concentrações mais preferidas para administração local (por exemplo, tópica) estão no intervalo de 2 a 4% em peso.

Também é divulgado no presente documento um produto ou kit para utilização num método de prevenção ou redução de efeitos secundários (por exemplo, dor e/ou eritema) da terapêutica fotodinâmica (TFD) num animal, compreendendo:

- (a) um recipiente contendo uma composição compreendendo éster metílico de 5-ALA numa concentração de menos de 10% peso, e
- (b) instruções para realizar a dita TFD como definido no presente documento.

Os produtos e kits preferidos compreendem um segundo recipiente contendo um segundo fotossensibilizador, por exemplo, como definido anteriormente no presente documento.

As instruções presentes nos produtos e kits divulgados no presente documento descrevem as etapas de administração da composição compreendendo um fotossensibilizador a um animal e fotoativação do fotossensibilizador. As instruções também descrevem pelo menos a etapa (ii) conforme definida no presente documento.

A TFD é levada a cabo através da administração a um animal de uma composição compreendendo um fotossensibilizador, como definido anteriormente no presente documento e da fotoativação do fotossensibilizador. Através da utilização de (i) e (ii) como anteriormente definidas no presente documento, os efeitos secundários da TFD são prevenidos ou reduzidos. Por "efeitos secundários" entendem-se, no presente documento, geralmente efeitos indesejáveis causados pela TFD, além do seu efeito terapêutico desejado. Exemplos representativos de efeitos secundários, geralmente associados com a TFD,

incluem dor, eritema, inchaço, edema, ardor, prurido, descamação, hiperpigmentação e irritação prolongada e hipersensibilidade após o tratamento. As utilizações e métodos da presente invenção são particularmente úteis para prevenir ou reduzir a dor e/ou eritema, especialmente a dor.

Em formas de realização da invenção particularmente preferidas, a TFD tem substancialmente o mesmo efeito terapêutico que o tratamento padrão de TFD correspondente, embora evitando ou reduzindo os efeitos secundários do tratamento padrão. Pelo termo "tratamento padrão de TFD correspondente" entende-se o tratamento TFD realizado com o mesmo fotossensibilizador (por exemplo, o mesmo éster de 5-ALA) e a mesma dose de luz (por exemplo, 37 J/cm^2), mas com as seguintes condições:

- (I) a concentração do fotossensibilizador é pelo menos 15% em peso (por exemplo, 16% em peso),
- (II) o fotossensibilizador é administrado durante pelo menos 3 horas (por exemplo, 3 horas) antes da fotoativação; e
- (III) a fotoativação é realizada com uma fonte de luz tendo uma taxa de fluência de pelo menos 60 mW/cm^2 , por exemplo, cerca de 70 mW/cm^2 .

Formas de realização da invenção particularmente preferidas proporcionam pelo menos 90%, ainda mais preferivelmente pelo menos 95%, por exemplo, pelo menos 99% do efeito terapêutico do tratamento padrão de TFD correspondente.

Na invenção, efeitos secundários de TFD são prevenidos ou reduzidos pela utilização de (i) tal como anteriormente descrito no presente documento, isto é, utilização de uma composição compreendendo o fotossensibilizador numa concentração de menos de 10% em peso (por exemplo, 0,5 a 8% em peso). As composições particularmente preferidas compreendem fotossensibilizador numa concentração de 0,05 a

8% em peso, ainda mais preferivelmente 0,5 a 6% em peso, por exemplo, 1 a 4,5% em peso ou 2 a 4% em peso.

Na invenção, a composição compreendendo o(s) fotossensibilizador(es), como anteriormente descrita no presente documento, é administrada ao animal e permite-se que decorra um certo período de tempo antes de o local tratado ser exposto à luz para atingir o efeito fotossensibilizador desejado. Pelo termo "administrado" entende-se que a composição é entregue ao animal. Isto pode ser conseguido, por exemplo, aplicando a composição na pele e permitindo-lhe que penetre através da mesma. Preferivelmente a composição é administrada numa aplicação única. Antes da exposição à luz, o excesso de fotossensibilizador é preferivelmente removido.

O período de tempo, após a administração, no qual a exposição à luz ocorre, dependerá da natureza da composição, da condição a ser tratada e da forma de administração. Na invenção, os efeitos secundários da TFD são prevenidos ou reduzidos através da utilização de (ii) como anteriormente definido no presente documento, isto é, através da administração da composição durante menos de 2 horas antes da fotoativação. Ainda mais preferivelmente a composição é administrada durante de 0 a 90 minutos (por exemplo, 5 a 90 minutos, preferivelmente 30 a 90 minutos), mais preferivelmente 10 a 50 minutos, ainda mais preferivelmente 15 a 45 minutos, por exemplo, 20 a 40 minutos antes da fotoativação. Num aspeto particularmente preferido da invenção, a exposição à luz pode ser efetuada imediatamente após a administração do fotossensibilizador, isto é, o período de administração pode ser uma questão de apenas minutos (por exemplo, até 10 minutos, mais preferivelmente até 5 minutos) ou pode eficazmente ser zero no caso de a administração e a fotoativação ocorrerem simultaneamente.

Na invenção, a fotoativação pode ser alcançada

utilizando fontes de luz conhecidas na técnica. Os métodos para irradiação de diferentes áreas do corpo, por exemplo, por lâmpadas ou lasers são bem conhecidos na técnica (veja-se, por exemplo, Van den Bergh, Chemistry in Britain, maio de 1986 p.430-439). O comprimento de onda da luz utilizada para a irradiação pode ser selecionada para atingir um efeito fotossensibilizador mais eficaz. A luz mais eficaz é a luz com o comprimento de onda no intervalo 300-800 nm, tipicamente 400-700 nm. Geralmente a irradiação irá ser aplicada num nível de dose de 40 a 200 Joules/cm², por exemplo, a 100 Joules/cm². Pode ser utilizada uma fonte de luz com uma taxa de fluência de 60 a 100 mW/cm².

Em formas de realização da invenção particularmente preferidas, os efeitos secundários de TFD são prevenidos ou reduzidos pela utilização de (iii), isto é, por fotoativação com uma fonte de luz com uma taxa de fluência de menos de 50 mW/cm². Ainda mais preferivelmente a fotoativação é realizada com uma fonte de luz que tem uma taxa de fluência de 5 a 40 mW/cm², ainda mais preferivelmente 10 a 35 mW/cm², por exemplo, 15 a 35 mW/cm².

Ainda mais preferivelmente a irradiação é aplicada numa dose de 10 a 100 J/cm², mais preferivelmente 20 a 60 J/cm², por exemplo, cerca de 37 Joules/cm². A penetração da luz nos tecidos depende do comprimento de onda utilizado e é mais profunda para a luz vermelha do que para a luz azul. A irradiação é realizada preferivelmente durante 5 a 30 minutos, preferivelmente durante 15 minutos, dependendo da dose de luz e da taxa de fluência. Pode ser utilizada uma irradiação única ou alternativamente uma dose dividida de luz em que a dose de luz é entregue num certo número de frações, por exemplo, pode ser utilizado um período entre as irradiações 1 a 10 minutos.

Em formas de realização da invenção mais preferidas, os efeitos secundários da TFD são prevenidos ou reduzidos

pela utilização de (iv), isto é, pela fotoativação com luz solar. Este aspeto da invenção inclui fotoativação quer com luz natural do sol quer com qualquer fonte de luz que proporcione luz solar artificial (isto é, toda a gama de UV a IV). A utilização da luz solar natural como a fonte de luz, tem a vantagem de que o animal a ser tratado é livre para deixar o ambiente clínico em que o tratamento é normalmente realizado. Além disso, como a intensidade da luz solar (quer natural ou artificial) é tão baixa, a exposição pode começar logo que se inicia a administração (isto é, o tempo de administração pode efetivamente ser zero). Assim, num aspeto preferido da invenção, a fotoativação pela luz solar pode ser efetuada imediatamente após a administração do fotossensibilizador. Esta é uma forma particularmente preferida de tratamento da acne. Além disso, utilizando a luz solar também pode não ser necessário remover o excesso de fotossensibilizador antes da fotoativação e, assim, a administração e a fotoativação podem ser realizadas ao mesmo tempo. Na verdade, em muitos casos pode ser benéfico reter o excesso de fotossensibilizador no local de administração, de tal modo que a administração continua essencialmente durante a fotossensibilização. Uma vez que a intensidade da luz solar natural pode variar durante o período de iluminação, se for necessário, a dose de luz recebida por um sujeito a partir da luz solar pode ser facilmente monitorizada através de um fotómetro portátil. Tais fotómetros estão comercialmente disponíveis a partir de International Light Technologies. Estes monitorizam a dose de luz total e dão um sinal ao paciente quando a dose de luz desejada foi alcançada.

O período desejado de exposição à luz solar após a administração do fotossensibilizador irá depender de vários fatores tais como a natureza da composição, a condição a ser tratada, a forma de administração, etc., mas pode ser facilmente determinado pelos peritos na especialidade. No

entanto tem-se verificado que a dor associada com a TFD é menor durante mais ou menos as primeiras 3 horas, de exposição à luz solar e que esta é suficiente para que os efeitos terapêuticos desejados sejam alcançados. Assim, num aspeto preferido da invenção o período de exposição à luz solar pode estar no intervalo de 2 a 4 horas, por exemplo, cerca de 3 horas.

Em formas de realização particularmente preferidas da invenção, os efeitos secundários de TFD são prevenidos ou reduzidos pela utilização de pelo menos (i), (ii) e (iii) ou (i), (ii) e (iv), por exemplo, (i), (ii) e (iii).

Nos métodos e utilizações divulgados no presente documento, podem ser dados tratamentos múltiplos, por exemplo, tratamento diário, semanal ou mensal. Preferivelmente não são necessários mais de dois tratamentos para a TFD da acne.

As utilizações e métodos divulgados no presente documento são particularmente adequados para o tratamento de TFD de acne do rosto, couro cabeludo ou pescoço, especialmente do rosto.

Conforme utilizado no presente documento, o termo "acne" inclui ambas as doenças inflamatórias e não inflamatórias da unidade pilossebácea. No entanto, as utilizações e métodos descritos no presente documento serão utilizados principalmente para o tratamento de tipos inflamatórios de acne em que tenha ocorrido a invasão bacteriana da unidade pilossebácea ou folículos. O composto descrito no presente documento é preferivelmente utilizado para o tratamento ou prevenção (preferivelmente para o tratamento) da acne associada com bactérias *Propionibacterium* (por exemplo, *P. acnes*, *P. granulosum* e *P. avidum*), especialmente *Propionibacterium acnes*.

A acne é classificada em diferentes formas dependendo, por exemplo, da natureza, gravidade e/ou localização dos pontos negros, espinhas, pápulas, pústulas e/ou quistos. Os

tipos representativos de acne que podem ser tratados de acordo com a invenção incluem acne vulgar, acne rosácea, acne conglobata, acne papulosa e acne pré-menstrual, preferivelmente acne vulgar, que é uma doença inflamatória crónica do aparelho pilossebáceo. A acne pode ocorrer nas costas, peito, antebraços e/ou rosto; o composto descrito no presente documento pode ser utilizado para o tratamento de qualquer uma destas áreas do corpo, especialmente do rosto.

A invenção será agora descrita em maior detalhe através do seguinte Exemplo não limitativo.

Exemplo 1

Foi realizado um estudo clínico de Fase II envolvendo 23 indivíduos do sexo masculino e 20 indivíduos do sexo feminino (com 18 anos ou mais) com acne vulgar do rosto (acne pápulo-pustulosa e pelo menos 15 lesões inflamatórias de acne em pelo menos um lado do rosto).

Este estudo avaliou os níveis de porfirina, segurança e eficácia de TFD realizada após a aplicação de uma base de creme com três diferentes concentrações de metilaminolevulinato (MAL). Avaliou ainda o efeito de diferentes intervalos de tempo entre a aplicação de MAL e a exposição à luz.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber creme com MAL sobre o rosto, a uma concentração de 160 mg/g (16% em peso), 80 mg/g (8% em peso) ou 40 mg/g (4% em peso). Foram tomadas biópsias numa metade do rosto dos pacientes (a cada paciente foram tomadas um total de duas biópsias) e a outra metade do rosto foi exposta a luz vermelha (37 J/cm² utilizando uma fonte de luz LED Aktilite 128 de tecnologia Photocure), como indicado no quadro abaixo.

Concentração de MAL no creme	Biópsias realizadas à pele de metade do rosto * (h)	Outra metade do rosto
		Iluminação realizada* (h)
160 mg/g [#]	0, 3	3
80 mg/g	0, 0,5, 1, 1,5	0,5, 1, 1,5
40 mg/g	0, 1, 1,5	1, 1,5
* Creme aplicado às 0 h. # Tratamento Padrão de TFD		

As contagens das lesões de acne (lesões inflamatórias e não inflamatórias da metade do rosto exposta à luz vermelha) foram realizadas numa avaliação cega, em visitas às 0 horas bem como no dia 14 e dia 84. Uma Avaliação da Gravidade Global da Acne também foi realizada no dia 0, no dia 14 e no dia 84.

A espectroscopia de fluorescência *in vivo* foi realizada às 0 horas e imediatamente após a exposição a luz vermelha para medir o fotobranqueamento de porfirina após a iluminação. As taxas de excreção de sebo foram medidas 7 dias antes do dia 0, no dia 14 e no dia 84.

A segurança foi avaliada por um questionário médico e por um relatório de ocorrências adversas.

Este estudo mostrou uma diferença significativa nos níveis de porfirinas entre os grupos de tratamento, após a aplicação de MAL, conforme medidos com espectroscopia de fluorescência *in vivo*. Os níveis de porfirina foram mais elevados na pele do rosto de pacientes com acne, tratados com MAL a 160 mg/g durante 3 horas e 80 mg/g durante 1,5 horas. Estes níveis elevados voltaram aos níveis basais após exposição a luz vermelha.

Os níveis médios de porfirina foram maiores em glândulas sebáceas de biópsias realizadas 3 horas após a aplicação de 160 mg/g, mas não houve uma diferença significativa entre os grupos de tratamento no que diz

respeito aos níveis médios de porfirina nas glândulas sebáceas.

Surpreendentemente, não houve diferença entre os grupos de tratamento de TFD-MAL em lesões inflamatórias ou não-inflamatórias quer no dia 14 ou no dia 84. No entanto, uma redução desde o início do estudo nas lesões inflamatórias (entre 23% para 44% no Dia 84) foi observada no lado tratado com TFD-MAL, para todos os grupos. Entre os grupos de tratamento não houve diferença nas pontuações de gravidade global da acne ou nas taxas de excreção de sebo no dia 14 e no dia 84, mostrando assim que todos os regimes de tratamento foram igualmente eficientes.

A média de dor durante a exposição à luz foi avaliada pelos pacientes numa escala analógica visual, onde 0 = sem dor, 50 = dor moderada e 100 = pior dor possível. Os resultados são mostrados no Quadro abaixo.

Dor durante a exposição à luz

Tratamento	n	Média	Desvio Padrão
1 h depois de MAL (40 mg/g)	8	2	4
1,5 h depois de MAL (40 mg/g)	8	19	19
0,5 h depois de MAL (80 mg/g)	6	1	1
1 h depois de MAL (80 mg/g)	8	9	16
1,5 h depois de MAL (80 mg/g)	6	32	32
3 h depois de MAL (160 mg/g) #	7	64	13
# Tratamento Padrão de TFD			

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos na dor média durante a exposição à luz ($p=0,0006$). A comparação por pares entre o grupo de 160

mg/g, 3 h e todos os outros grupos, mostrou uma dor média maior durante a exposição à luz para o grupo de 160 mg/g, exceto para a comparação com o grupo de 80 mg/g, 1,5 h que estava no limite da significância ($p=0,06$). Na verdade, para alguns pacientes nestes dois grupos a dor era tão forte que a distribuição de luz teve de ser interrompida (2 pacientes) ou terminada (2 pacientes). Isto mostra que a dor está relacionada com o tempo de exposição e com a concentração de MAL.

A duração do eritema pós-TFD é apresentado na Quadro abaixo. Esta informação provém do diário mantido pelos pacientes. O tempo médio de duração mais longo do eritema (14 dias) foi observado em pacientes tratados com 160 mg/g durante 3 horas e o mais curto (0,5 dia) foi observado em pacientes tratados com 40 mg/g durante 1 hora. Existe uma diferença significativa entre os 6 grupos na duração do eritema pós-TFD ($p=0,03$).

Duração do eritema pós-TFD (em dias)

Tratamento	n	Média	Desvio Padrão
1 h depois de MAL (40 mg/g)	4	4	6,7
1,5 h depois de MAL (40 mg/g)	6	1,8	1,3
0,5 h depois de MAL (80 mg/g)	0	-	-
1 h depois de MAL (80 mg/g)	5	2,1	2,7
1,5 h depois de MAL (80 mg/g)	3	3,7	0,6
3 h depois de MAL (160 mg/g) #	7	11,9	11,7
# Tratamento Padrão de TFD			

Isto mostra que o eritema pós-TFD está relacionado com

o tempo de exposição e com a concentração de MAL.

O estudo mostra que não houve diferença significativa no efeito terapêutico entre os grupos, mas houve uma diferença significativa entre os grupos, na duração do eritema pós-TFD, na tolerância local a TFD e na dor durante a exposição à luz, que foi mais longa, mais baixa e mais alta, respectivamente no grupo de 160 mg/g, 3 h.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 2006051269 A [0005] [0013]
- WO 0213788 A [0006] [0007]
- US 5079262 A [0013]
- US 5211938 A [0013]
- US 5234940 A [0013]
- US 5422093 A [0013]
- US 6034267 A [0013]
- WO 9101727 A [0013]
- WO 9628412 A [0013]
- WO 2005092838 A [0013] [0015]
- WO 0210120 A [0013] [0014]
- WO 9830242 A [0013]
- WO 03077911 A [0013]

Documentos de não patente citados na descrição

- **J.C. KENNEDY et al.** *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 1996, vol. 14, 289-304 [0013]
- **SHARFAEI et al.** *Archives of Dermatological Research*, July 2002, vol. 294 (5), 237-242 [0013]
- **MOAN et al.** *Journal of Investigative Dermatology*, November 2005, vol. 125 (5), 1039-1044 [0013]
- **JUZENIENE et al.** *Photochemistry and Photobiology*, September 2002, vol. 76 (3), 329-334 [0013]
- **ITOH et al.** *Archives of Dermatology*, 2000, vol. 136 (9),

1093-1095 [0013]

- **POLLOCK et al.** *The British Journal of Dermatology*, September 2004, vol. 151 (3), 616-622 [0013]
- **WIEGELL et al.** *Archive of Dermatology*, 2003, vol. 139 (9), 1173-1177 [0013]
- **WOODFORD et al.** *J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology*, 1986, vol. 5, 167-177 [0025]
- **STOUGHTON et al.** *Drug Dpv. Ind. Pharm.*, 1983, vol. 9, 725-744 [0025]
- **VAN DEN BERGH.** *Chemistry in Britain*, May 1986, 430-439 [0045]

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição que compreende éster metílico de 5-ALA, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para utilização em terapêutica fotodinâmica (TFD) num animal para o tratamento de acne, em que a dita TFD compreende:

(a) a administração da dita composição ao referido animal; e

(b) a fotoativação do dito éster metílico de 5-ALA, e em que os efeitos secundários da dita TFD são prevenidos ou reduzidos através de

(i) a dita composição compreende éster metílico de 5-ALA numa concentração de menos de 10% em peso, e

(ii) a dita composição é administrada durante menos de 2 horas antes da dita fotoativação.

2. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado na reivindicação 1, em que os ditos efeitos secundários são dor e/ou eritema.

3. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado na reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que a dita composição compreende éster metílico de 5-ALA numa concentração de 0,5 a 8% em peso.

4. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado na reivindicação 3, em que a dita composição compreende éster metílico de 5-ALA numa concentração de 4 a 8% peso.

5. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a dita composição é administrada durante 5 minutos a 90 minutos antes da dita fotoativação.

6. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a dita composição é administrada durante 30 minutos a 90 minutos antes da dita fotoativação.

7. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, em que a dita fotoativação é realizada através da aplicação de uma dose de luz de 10-100 J/cm².

8. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado na reivindicação 7, em que a dita fotoativação é realizada através da aplicação de uma dose de luz de 37 J/cm².

9. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que a dita fotoativação é realizada através da utilização de uma lâmpada LED.

10. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que a dita fotoativação é realizada com luz tendo um comprimento de onda de 400 a 700 nm.

11. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que a dita fotoativação é realizada com luz solar.

12. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado na reivindicação 11, em que a dita fotoativação com luz solar é realizada imediatamente após a administração da dita composição.

13. Uma composição para utilização em TFD como

reivindicado na reivindicação 11 ou na reivindicação 12, em que a dose de luz solar recebida pelo dito animal a partir da luz solar é monitorizada através de um fotômetro portátil.

14. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, em que a dita composição está sob a forma de um creme.

15. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, em que a dita TFD tem substancialmente os mesmos efeitos terapêuticos que o tratamento padrão de TFD correspondente.

16. Uma composição para utilização em TFD como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, em que o dito animal é um ser humano.

17. Utilização de éster metílico de 5-ALA, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no fabrico de uma composição para terapêutica fotodinâmica (TFD) num animal de acordo com a reivindicação 1.

18. Utilização como reivindicado na reivindicação 17, em que o dito animal é um ser humano.