República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0923714-3 A2

(22) Data do Depósito: 23/12/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 01/07/2010

(54) Título: PREPARAÇÃO DE ENEMA, USO DE UM FOTOSSENSIBILIZANTE, E KIT OU PACOTE

(51) Int. Cl.: A61K 9/00; A61K 47/10; A61K 47/12; A61K 47/14; A61K 47/18; (...).

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2008 GB 08 23472.6.

(71) Depositante(es): PHOTOCURE ASA.

(72) Inventor(es): ASLAK GODAL; JO KLAVENESS.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009009293 de 23/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/072419 de 01/07/2010

(85) Data da Fase Nacional: 24/06/2011

(57) Resumo: PREPARAÇÃO DE ENEMA, USO DE UM FOTOS- SENSIBILIZANTE, E KIT OU PACOTE A presente invenção refere-se aos métodos melhorados de tratamento fotodinâmico e de diagnóstico de câncer e condições não cancerosas, e em particular para as preparações de enema melhoradas para uso em tais métodos, as ditas preparações de enema compreendendo um fotossensibilizante que é o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de 5-ALA. Tais preparações podem ainda compreender um ou mais agentes de intensificação da viscosidade, agentes mucoadesivos ou mucolíticos, intensificadores de penetração ou agentes quelantes. Os métodos e preparações aqui descritas são particularmente adequados para uso em métodos fotodinâmicos de tratamento e/ou diagnóstico de câncer e condições não cancerosas no cólon e/ou reto.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PREPARAÇÃO DE ENEMA, USO DE UM FOTOSSENSIBILIZANTE, E KIT OU PACOTE"**.

A presente invenção refere-se aos métodos melhorados de tratamento fotodinâmico e diagnóstico de câncer e condições não cancerosas e, em particular para preparações de enema melhoradas para uso em tais métodos, ditas preparações de enema compreendendo um fotossensibilizante que é o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de 5-ALA. Os métodos e preparações aqui descritas são particularmente adequados para uso em métodos fotodinâmicos de tratamento e/ou diagnóstico de câncer e condições não cancerosas no cólon e/ou reto.

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma técnica relativamente nova que tem sido utilizada no tratamento de vários cânceres assim como outras doenças. A PDT envolve a administração de agentes fotossensibilizantes seguido pela exposição à luz fotoativadora para ativar os agentes fotossensibilizantes e convertê-los na forma citotóxica que resulta na destruição de células e assim o tratamento da doença. Vários agentes fotossensibilizantes são conhecidos e descritos na literatura incluindo o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e alguns de seus derivados, por exemplo, ésteres de 5-ALA.

Atualmente três produtos farmacêuticos compreendendo 5-ALA ou um éster deste são de uso clínico para a PDT e diagnóstico fotodinâmico (PDD). Estes são Metvix® (Galderma, Switzerland), Hexvix® desenvolvido pela Photocure ASA (Oslo, Norway) e Levulan Kerastick® desenvolvido pela DUSA Pharmaceuticals (Canada). O Metvix® é um produto dérmico para o tratamento de queratoses actínicas e carcinomas basocelulares que compreende éster de metil ALA em uma emulsão (creme). O Hexvix® é uma solução aquosa que compreende éster de hexil ALA para a instilação dentro da bexiga urinária para o diagnóstico de câncer de bexiga. Levulan Kerastick® é uma formulação de dois compartimentos que é usada para preparar uma solução de 5-ALA imediatamente antes da aplicação. Este produto pode ser usado para o tratamento de doenças da pele.

Uma área do corpo que é difícil de tratar usando os métodos

convencionais de PDT ou PDD é a parte inferior do trato gastrointestinal, em particular o cólon e reto, que pode estar associada com várias das doenças graves e potencialmente fatais como colite, câncer colorretal, doença de Crohn, doença do intestino irritável e várias infecções locais. Potencialmente a mais grave delas é o câncer colorretal. Os atuais métodos de diagnóstico para o câncer colorretal incluem a monitorização dos sintomas clínicos como sangue nas fezes, dor abdominal inferior ou perda de peso, coloscopia e métodos de formação de imagem com base em raio X. O prognóstico de pacientes com câncer colorretal depende, como com a maioria de outras formas de câncer, do estágio da doença no momento do diagnóstico e, especialmente, se o paciente desenvolveu metástases distantes. Existem vários medicamentos terapêuticos em uso clínico hoje em dia para o tratamento do câncer colorretal, no entanto, os medicamentos atuais têm suas limitações clínicas e ainda permanece uma necessidade médica para outros regimes terapêuticos e métodos alternativos de diagnóstico precoce.

As formulações orais convencionais compreendendo 5-ALA e seus derivados, tais como soluções, suspensões, tabletes clássicos e cápsulas contendo as formulações aquosas podem ter várias desvantagens quando usadas para o diagnóstico e/ou terapia das condições na parte inferior do sistema gastrointestinal. Estas dizem respeito à estabilidade de vida útil do produto farmacêutico, estabilidade *in vivo* do produto durante a sua passagem através do sistema gastrointestinal inteiro, e toxicidade sistêmica como um resultado da absorção de 5-ALA e seus derivados. A absorção sistêmica resulta em uma redução na eficácia clínica no local do tratamento desejado. A eficácia reduzida é principalmente um resultado de uma concentração não-homogênea e baixa de 5-ALA ou seus derivados na parte inferior do sistema gastrointestinal. Para as formulações orais desenvolverem os efeitos clínicos desejados, torna-se, portanto, necessário que a quantidade de ingredientes ativos seja aumentada. No entanto, isso pode causar reações adversas.

B. Mayinger et al. in Endoscopy 40: 106-109, 2008 descrevem um estudo clínico sobre a detecção de condições pré-malignas no cólon me-

diante o diagnóstico fotodinâmico que utiliza enemas compreendendo éster hexílico de ácido 5-aminolevulínico e endoscopia de fluorescência como um meio de detecção. Os enemas utilizados no estudo compreendem 200 mg de éster hexílico de ácido 5-aminolevulínico (HAL) dissolvidos em 500 ml ou 1000 ml de solução salina tamponada de fosfato estéril. A concentração final de éster hexílico de ácido 5-aminolevulínico nestas formulações é de 1,6 e 0,8 mmol por litro, respectivamente. Os autores mostram que o uso de PDD detecta 28% a mais de pólipos do que quando se usa imagens endoscópicas de luz branca. Os melhores resultados foram obtidos com 500 ml de 1,6 mmol por litro de éster hexílico de 5-ALA, que foi instilado durante 30 minutos e foi retido durante 60 minutos. O tempo total antes da detecção de fluorescência foi até aqui de 90 minutos. Um balão de bloqueio teve que ser usado para evitar o vazamento do enema durante dito tempo de retenção de 60 minutos.

E. Endlicher et al. in Gastrointestinal Endoscopy 60(3): 449-454, 2004 usaram um enema de éster hexílico de 5-ALA para a detecção fotodinâmica de adenoma retal ou câncer retal em pacientes. Um tempo de instilação de 30 a 45 minutos de 3,2 mmol por litro de HAL, com um tempo de descanso de 30 minutos (tempo total antes da detecção: 60 a 75 minutos), forneceu resultados satisfatórios.

H. Messmann et al. in Gut 52: 1003-1007, 2003 usaram um enema de 5-ALA para a detecção fotodinâmica de baixo e alto grau de displasia em pacientes com colite ulcerativa. 3 g de 5-ALA foram dissolvidos em 250 ml de NaCl a 0,9% (a concentração de 5-ALA corresponde a 72 mM) para preparar o enema que foi instilado durante 1 hora com um tempo de descanso de 1 a 2 horas resultando em um tempo total antes da detecção de 2 a 3 horas.

Apesar do trabalho feito por Mayinger, Endlicher e Messmann, não existe atualmente nenhum produto no mercado para o diagnóstico fotodinâmico (PDD) ou terapia fotodinâmica (PDT) de câncer ou condições não cancerosas, por exemplo, as lesões não cancerosas no cólon ou reto. O que fica evidente dos estudos realizados por Mayinger e Endlicher é que existe

escopo para melhoras no que diz respeito ao procedimento de enema, isto é, instilação e incubação. Para os pacientes a duração do procedimento é desagradável com muitos pacientes experimentando vazamento e dificuldade em reter o enema. Para os hospitais, que hoje em dia são obrigados a economizar e que em troca estão modernizando os seus procedimentos para atingir um alto rendimento para o paciente, o procedimento de enema propõe um desafio e, se o reembolso não coincide com as despesas, um tal procedimento - apesar de resultar em um melhor diagnóstico - dificilmente irá encontrar aceitação. Práticas privadas muitas vezes não têm pessoal de saúde suficiente para realizar tais procedimentos, o que exige que um enfermeiro ou médico atenda o paciente durante a instalação e incubação. Além disso, o paciente precisa ser monitorado e virado para o lado e de volta para garantir que todo o cólon seja coberto pelo enema.

Uma necessidade médica permanece assim para métodos de diagnóstico mais precoce das condições no trato gastrointestinal, por exemplo, o cólon e o reto, especialmente para o diagnóstico de câncer colorretal. Em particular, existe uma necessidade para métodos melhorados para o diagnóstico de câncer colorretal e outras condições relacionadas não câncer no cólon ou reto.

Tem-se desenvolvido agora métodos melhorados de terapia fotodinâmica e diagnóstico fotodinâmico, em que um agente fotossensibilizante compreendendo 5-ALA ou um precursor ou derivado deste é administrado na forma de um enema. Tais métodos possuem efeitos terapêuticos e diagnósticos significativamente melhorados em relação às preparações orais convencionais e têm a vantagem adicional de que um volume substancial do agente pode ser administrado diretamente na área atingida.

Em particular, tem-se desenvolvido tais métodos que exigem menos tempo para executar em comparação com os métodos descritos na técnica anterior. Tem-se também desenvolvido novas formulações de enema que possuem aceitabilidade melhorada pelos pacientes, hospitais e consultórios particulares, mediante a diminuição do tempo total do procedimento de enema.

Observado a partir de um aspecto, a invenção assim fornece uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é o 5-ALA ou um seu precursor ou derivado, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que compreende ainda um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

para uso no tratamento ou diagnóstico fotodinâmico de câncer ou uma condição não cancerosa na parte inferior do trato gastrointestinal.

Em um outro aspecto a invenção fornece uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é de 5-ALA ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

para uso na terapia fotodinâmica (PDT) de câncer na parte inferior do trato gastrointestinal, especialmente o câncer colorretal.

Em mais um outro aspecto a invenção fornece uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é de 5-ALA ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

para uso na terapia fotodinâmica (PDT) de uma condição não cancerosa, de preferência uma tal condição que não é pré-maligna, na parte inferior do sistema gastrointestinal.

Em ainda um outro aspecto a invenção fornece uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

para uso no diagnóstico fotodinâmico (PDD) de uma condição não cancerosa na parte inferior do sistema gastrointestinal.

Em outro aspecto a invenção fornece uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

para uso no diagnóstico fotodinâmico (PDD) de uma condição cancerosa na parte inferior do sistema gastrointestinal.

Os métodos de diagnóstico aqui descritos também podem ser executados durante a cirurgia em que a preparação de enema é dada ao paciente antes da cirurgia e a cirurgia é então executada sob luz azul. O fato

de que a lesão ou doença fluoresce sob luz azul ajuda o cirurgião na definição da "fronteira cirúrgica" e assim permite uma ressecção mais seletiva da área doente, por exemplo, um tumor. O uso das preparações de enema aqui descritas em métodos de cirurgia forma um outro aspecto da invenção.

Os métodos terapêuticos e diagnósticos aqui descritos também podem ser usados na forma de uma terapia combinada. Por exemplo, um curso de PDT executado em relação a uma condição cancerosa ou não cancerosa usando qualquer um dos métodos aqui descritos, pode ser seguido por um método de PDD, por exemplo, para determinar a medida que a PDT foi eficaz e/ou para detectar qualquer reocorrência da condição. Da mesma forma, um curso de PDD executado em relação a uma condição cancerosa ou não cancerosa usando qualquer um dos métodos aqui descritos pode ser seguido por um método PDT, por exemplo, para tratar condições cancerosas ou não cancerosas que foram detectadas pelo PDD.

Em um outro aspecto a invenção assim fornece uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é de 5- ALA ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

para uso em um método que compreende as etapas de:

(i) conduzir o tratamento fotodinâmico de câncer ou uma condição não cancerosa na parte inferior do sistema gastrointestinal, por exemplo, o cólon ou reto, de um paciente; e

(ii) conduzir o diagnóstico sobre fotodinâmica em dito paciente.

Pelo menos uma das etapas (i) e (ii) é executada após a administração ao referido paciente de uma preparação de enema de acordo com a invenção. De preferência, as etapas (i) e (ii) serão ambas executadas após

a administração de uma tal preparação de enema.

Em um outro aspecto a invenção assim fornece uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um seu precursor ou derivados, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

para uso em um método que compreende as etapas de:

(i) conduzir o diagnóstico fotodinâmico de câncer ou uma condição não cancerosa na parte inferior do sistema gastrointestinal, por exemplo, o cólon ou reto, de um paciente; e

(ii) conduzir o tratamento fotodinâmico em dito paciente.

Pelo menos uma das etapas (i) e (ii) é executada após a administração ao referido paciente de uma preparação de enema de acordo com a invenção. De preferência, as etapas (i) e (ii) ambas serão executadas após a administração de uma tal preparação de enema.

Em mais um outro aspecto a invenção fornece um método de tratamento ou diagnóstico fotodinâmico de câncer ou uma condição não cancerosa em um paciente, dito método compreendendo as etapas de:

(i) administrar ao dito paciente uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é de 5-ALA ou um seu precursor ou derivado, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

(ii) opcionalmente esperar um período de tempo para o fotossensibilizante alcançar uma concentração de tecido eficaz no local desejado; e

(iii) fotoativar o fotossensibilizante.

Antes de realizar os métodos terapêuticos e diagnósticos aqui descritos é preferível que a parte inferior do trato gastrointestinal, por exemplo, cólon e reto, deve ser evacuada, isto é, limpa. Isto pode ser conseguido de várias maneiras convencionalmente conhecidas na técnica, por exemplo, usando um procedimento de enema convencional tal como o uso de um enema de solução salina isotônica ou a administração de medicamentos laxantes que podem ser tomados por via oral. Os produtos típicos para a limpeza incluem supositórios de bisacodil como Laxbene® (Merckle GmbH, Germany), formulações orais como Delcoprep® (DeltaSelect, Germany) e Endofalk® (DR.Falk GmbH, Germany), enemas compreendendo bisacodil como Toilax® (Orion, Finland), soluções retais contendo dioctilsulfossuccinato de sódio como Klyx (Ferring, Sweden) e enemas compreendendo lauril sulfato de sódio como Microlax® (McNeil, Sweden). Tipicamente, o paciente também seria obrigado a jejuar, por exemplo, durante um período de até 12 horas antes do tratamento.

Mais preferivelmente, a invenção fornece assim um método de tratamento fotodinâmico ou diagnóstico de câncer ou uma condição não cancerosa em um paciente, dito método compreendendo as etapas de:

(i) evacuar a parte inferior do sistema gastrointestinal de dito paciente;

(ii) opcionalmente insuflar a parte inferior do sistema gastrointestinal, por exemplo, com ar ou um gás;

(iii) administrar ao dito paciente uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um seu precursor ou derivado, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes;

(iv) opcionalmente esperar por um período de tempo necessário para o fotossensibilizante alcançar uma concentração de tecido eficaz no local desejado;

(v) opcionalmente insuflar a parte inferior do sistema gastrointestinal, por exemplo, com ar ou um gás; e

(vi) fotoativar o fotossensibilizante.

Após a administração da preparação de enema, um balão pode ser inserido na abertura do reto para evitar o vazamento do produto. Para melhorar a carga homogênea do cólon inteiro o paciente pode ser movido de um lado para o outro, e também solicitado de mover sua cabeça um pouco para cima e para baixo.

Como aqui usado, os termos "câncer" e "cancerígeno" são usados em conexão com as condições onde as células malignas estão presentes. As condições pré-malignas são, portanto, não incluídas por estes termos.

O termo "não canceroso" pode incluir as condições pré-malignas. No entanto, as condições não cancerosas preferidas para o tratamento de acordo com a invenção são aquelas que não são pré-malignas.

Como aqui usado o termo "tratamento" ou "terapia" abrange o curativo assim como o tratamento profilático ou terapia.

O termo "precursores" como aqui utilizado refere-se aos precursores para 5-ALA que são convertidos metabolicamente a ele e são, portanto, essencialmente equivalentes a estes. Assim, o termo "precursor" abrange os precursores biológicos para protoporfirina na via metabólica para a hemo biossíntese. O termo "derivados" inclui sais farmaceuticamente aceitáveis e agentes quimicamente modificados, por exemplo, ésteres tais como ésteres de 5-ALA.

O uso de 5-ALA e seus derivados, por exemplo, ésteres de 5-ALA na PDT e PDD, é bem-conhecido na literatura científica e de patente (ver, por exemplo, as WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120 e US 6.034.267, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência). Todos os tais derivados de 5-ALA e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são adequados para uso nos métodos aqui descritos.

Os derivados de 5-ALA úteis de acordo com a invenção podem ser qualquer derivado de 5-ALA capaz de formar protoporfirina IX (PpIX) ou qualquer outro fotossensibilizante, por exemplo, um derivado de PpIX *in vivo*. Tipicamente, tais derivados serão um precursor de PpIX ou de um derivado de PpIX, por exemplo, um éster de PpIX, na via biossintética para a heme e que são, portanto, capazes de induzir um acúmulo de PpIX *in vivo* no local da administração. Os precursores adequados de PpIX ou de derivados de PpIX incluem profármacos de 5-ALA que podem ser capazes de formar 5-ALA *in vivo* como um intermediário na biossíntese de PpIX ou que podem ser convertidos, por exemplo, enzimaticamente convertidos, em porfirinas sem formar 5-ALA como um intermediário. Os ésteres de 5-ALA e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, estão entre os fotossensibilizantes preferidos para uso nos métodos aqui descritos.

Os ésteres de ácido 5-aminolevulínico e seus derivados N-substituídos são fotossensibilizantes preferidos para uso na invenção. Estes compostos em que o grupo de 5-amino é não substituído, isto é, os ésteres de ALA, são particularmente preferidos. Tais compostos são geralmente conhecidos e descritos na literatura (ver, por exemplo, a WO 96/28412 e a WO 02/10120 de Photocure ASA, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência).

Os ésteres de ácido 5-aminolevulínico com alcanois substituídos ou não substituídos, de preferência substituídos, isto é, ésteres alquílicos e ésteres alquílicos substituídos, são fotossensibilizantes especialmente preferidos para uso na invenção. Exemplos de tais compostos incluem aqueles de fórmula I:

$$R^2{}_2N\text{-}CH_2COCH_2\text{-}CH_2CO\text{-}OR' \quad (I)$$

em que

R^1 representa um grupo alquila substituído ou não substituído; e

R^2 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio ou um grupo R^1.

Como usado aqui, o termo "alquila", a não ser que mencionado de outra maneira, inclui qualquer grupo hidrocarboneto alifático de cadeia longa ou curta, cíclico, de cadeia reta ou ramificada, saturado ou insaturado. Os grupos alquila insaturados podem ser mono- ou poli-insaturados e incluem grupos tanto alquenila quanto alquinila. A não ser que mencionado de outra maneira, tais grupos alquila podem conter até 40 átomos de carbono. No entanto, os grupos alquila contendo até 30 átomos de carbono, de preferência até 10, particularmente preferível até 8, especialmente preferível até 6 átomos de carbono são os preferidos.

Nos compostos de fórmula I, os grupos R^1 são grupos alquila substituídos ou não substituídos. Se R^1 for um grupo alquila substituído, um ou mais substituintes são ligados ao grupo alquila e/ou interrompem o grupo alquila. Os substituintes adequados que são ligados ao grupo alquila são aqueles selecionados de: hidróxi, alcóxi, acilóxi, alcoxicarbonilóxi, amino, arila, nitro, oxo flúor, $-SR_3$, $NR^3{}_2$- e $-PR^3{}_2$, em que R^3 é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6}. Os substituintes adequados que interrompem o grupo alquila são aqueles selecionados de: -O-, $-NR_3$-, -S- ou $-PR_3$.

Se R^1 for um grupo alquila substituído, um ou mais substituintes de arila, isto é, grupos arila, preferivelmente um grupo arila, são preferíveis.

Como usado aqui, o termo "grupo arila" significa um grupo aromático que pode ou não pode conter heteroátomos como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Os grupos arila que não contêm heteroàtomos são os preferidos. Os grupos arila preferidos compreendem até 20 átomos de carbono, mais preferivelmente até 12 átomos de carbono, por exemplo, 10 ou 6 átomos de carbono. Exemplos preferidos de grupos arila são fenila e naftila, especialmente fenila. Além disso, o grupo arila pode opcionalmente ser substituído por um ou mais, mais preferivelmente um ou dois, substituintes.

De preferência, o grupo arila é substituído na posição meta ou para, o mais preferível na posição para. Os substituintes adequados incluem halo alquila, por exemplo, trifluorometila, alcóxi, preferivelmente grupos alcóxi contendo de 1 a 6 átomos de carbono, halo, por exemplo, iodo, bromo, cloro ou flúor, preferivelmente cloro e flúor, nitro e alquila C_{1-6}, de preferência alquila C_{1-4}. Os grupos alquila C_{1-6} preferidos incluem metila, isopropila e t-butila, particularmente metila. Os substituintes de arila particularmente preferidos são cloro e nitro. No entanto, ainda mais preferivelmente o grupo arila é não substituído.

Tais grupos R^1 preferidos são benzila, 4-isopropilbenzila, 4-metilbenzila, 2-metilbenzila, 3-metilbenzila, 4-[t-butil]benzila, 4-[trifluorometil]benzila, 4-metoxibenzila, 3,4-[di-cloro]benzila, 4-clorobenzila, 4-fluorobenzila, 2-fluorobenzila, 3-fluorobenzila, 2,3,4,5,6-pentafluorobenzila, 3-nitrobenzila, 4-nitrobenzila, 2-feniletila, 4-fenilbutila, 3-piridinil-metila, 4-difenil-metila e benzil-5-[(1-acetiloxietóxi)-carbonila]. Tais grupos R^1 mais preferidos são benzila, 4-isopropilbenzila, 4-metilbenzila, 4-nitrobenzila e 4-clorobenzila. O mais preferido é benzila.

Se R^1 for um grupo alquila substituído, um ou mais substituintes de oxo são os preferidos. Preferivelmente, tais grupos são grupos alquila C_{4-12} de cadeia reta que são substituídos por um, dois ou três grupos oxo. Exemplos de tais grupos incluem 3,6-dioxa-1-octila e 3,6,9-trioxa-1-decila.

Se R^1 for um grupo alquila não substituído, os grupos R^1 que são grupos alquila saturados de cadeia reta ou ramificada são os preferidos. Se R^1 for um grupo alquila saturado de cadeia reta, grupo alquila de cadeia reta C_{1-10} é o preferido. Exemplos representativos dos grupos alquila de cadeia reta adequados incluem metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila e n-octila. Particularmente preferíveis são os grupos alquila de cadeia reta C_{1-6}, mais particularmente preferíveis são os grupos alquila de cadeia reta C_3-C_6, por exemplo, n-hexila. Se R^1 for um grupo alquila ramificado saturado, tais grupos alquila ramificados preferivelmente consistem em uma haste de 4 a 8, preferivelmente de 5 a 8 átomos de carbono de cadeia reta que são ramificados por um ou mais grupos alquila C_{1-6}, de preferência grupos alquila

C_{1-2}. Exemplos de tais grupos alquila ramificados saturados incluem 2-metilpentila, 4-metilpentila, 1-etilbutila e 3,3-dimetil-1-butila.

Nos compostos de fórmula I, cada R^2 independentemente representa um átomo de hidrogênio ou um grupo R^1. Particularmente preferido para uso na invenção são aqueles compostos de fórmula I em que pelo menos um R^2 representa um átomo de hidrogênio. Nos compostos especialmente preferidos cada R^2 representa um átomo de hidrogênio.

Os fotossensibilizantes mais preferidos a serem usados na preparação de enema de acordo com a presente invenção são os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que R^1 é hexila, mais preferivelmente n-hexila e ambos R^2 representam hidrogênio, isto é, éster hexílico de 5-ALA e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, de preferência os sais de HCl. O fotossensibilizante mais preferido é o éster hexílico de 5-ALA na forma de seu sal de HCl.

Os fotossensibilizantes para uso na invenção podem ser preparados por qualquer procedimento convencional disponível na técnica, por exemplo, como descrito na WO 02/10120 de Photocure ASA. Por exemplo, os ésteres de 5-ALA podem ser preparados pela reação de 5-ALA com o álcool apropriado na presença de base. Alternativamente os compostos para uso na invenção podem ser disponíveis comercialmente, por exemplo, de Photocure ASA, da Noruega.

Os compostos para uso de acordo com a invenção podem estar na forma de uma amina livre, por exemplo, $-NH_2$, NHR^2 ou $-NR^2R^2$, ou preferivelmente na forma de um sal fisiologicamente aceitável. Tais sais preferivelmente são sais de adição de ácido com ácidos orgânicos ou inorgânicos fisiologicamente aceitáveis. Os ácidos adequados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, nítrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfônico e derivados de ácido sulfônico. Os sais particularmente preferidos são sais de adição de ácido com ácido sulfônico ou derivados de ácido sulfônico como descritos na WO 2005/092838 da Photocure ASA, cujos conteúdos inteiros são aqui incorporados por referência. Os procedimentos para a formação de sal são convencionais na técnica.

Em um outro aspecto a invenção fornece uma preparação de enema que compreende um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes.

Uma preparação de enema como aqui definido para uso na medicina forma mais um outro aspecto da invenção.

A preparação de enema pode tomar qualquer forma que seja adequada para administração intracolônica que possa incluir as formas de solução, suspensão, sol e gel. Os enemas aqui descritos podem tomar a forma de um líquido ou espuma. Outro aspecto da presente invenção se refere assim aos enemas de espuma que compreendem um agente fotossensibilizante como aqui descrito. As composições típicas de enemas de espuma são geralmente descritas no estado da técnica, ver, por exemplo, a US-A 6.432.967. Assim, o veículo portador pode também compreender uma quantidade eficaz de um agente de formação de espuma tal como n-butano, propano ou iso-butano. Tais formulações podem ser liberadas a partir de um recipiente pressurizado de modo que este seja liberado no cólon como uma espuma que iniba a liberação do sítio-alvo.

Além de 5-ALA ou um seu precursor ou derivado, as preparações de enema de acordo e para uso com a invenção compreenderão pelo menos um veículo líquido farmaceuticamente aceitável e opcionalmente vários excipientes. O líquido pode ser água ou um solvente fisiologicamente aceitável ou uma mistura de água e um ou mais solventes fisiologicamente aceitáveis. Tais solventes típicos incluem, por exemplo, glicerol, etileno glicol, propileno glicol, polietileno glicol e polipropileno glicol. Um veículo líquido particularmente preferido é a água.

Em outra modalidade, os óleos são usados como um solvente, por exemplo, óleos naturais e/ou sintéticos que são comumente usados em preparações farmacêuticas. Se os óleos forem usados, é preferível usar um sal lipofílico de 5-ALA ou um sal lipofílico e/ou éster de 5-ALA, por exemplo, um sal de mesilato ou tosilato de 5-ALA ou um tal sal de um éster de 5-ALA compreendendo um resíduo de alquila de 2 a 10 átomos de carbono, tais como hexila ou benzila.

Outros excipientes e veículos farmacêuticos que podem ser utilizados nos produtos farmacêuticos aqui descritos são listados em vários manuais (por exemplo, D. E. Bugay and W. P. Findlay (Eds) Pharmaceutical exipients (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) e H. P. Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (Edition Cantor Aulendorf,1989)).

Outros excipientes conhecidos tais como tampões, conservantes, ajustadores do pH, etc. podem ser incluídos.

Os fotossensibilizantes aqui descritos podem ser utilizados para a fabricação de uma preparação de enema de qualquer maneira convencional. A concentração desejada de fotossensibilizante nas preparações de enema da invenção irá variar dependendo de vários fatores, incluindo a natureza do composto, a natureza e a forma do produto no qual este é apresentado, a natureza do câncer a ser tratado ou diagnosticado e o indivíduo a ser tratado. Geralmente, entretanto, a concentração de fotossensibilizante está convenientemente na faixa de 0,001 a 10 mmol por litro, de preferência de 0,01 a 5 mmol por litro, o mais preferível de 0,05 a 4 mmol por litro. Particularmente preferível, o fotossensibilizante será usado em uma concentração de menos do que 2,5 mmol por litro.

As preparações de enema de acordo com a invenção ainda compreendem um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes

mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes.

O termo "um ou mais dos seguintes" significa que a preparação de enema de acordo com a invenção pelo menos compreende um composto do grupo dos compostos de a) a d), isto é, a) ou b) ou c) ou d). Alternativamente, a preparação de enema pode compreender mais do que um composto do grupo de compostos de a) a d), por exemplo, um ou mais intensificadores da viscosidade a) e um ou mais intensificadores de penetração c), ou, por exemplo, um ou mais agentes mucolíticos b), um ou mais agentes quelantes d) e um ou mais agentes de intensificação da viscosidade a).

As modalidades preferidas da preparação de enema de acordo com a invenção são: uma preparação de enema que compreende a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade, ou b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos, ou c) um ou mais intensificadores de penetração, ou d) um ou mais agentes quelantes; uma preparação de enema que compreende b) um ou mais agentes mucolíticos, de preferência em combinação com c) um ou mais intensificadores de penetração, e/ou d) um ou mais agentes quelantes; uma preparação de enema que compreende b) um ou mais agentes mucoadesivos, de preferência em combinação com c) um ou mais intensificadores de penetração, e/ou d) um ou mais agentes quelantes; e uma preparação de enema que compreende a) um ou mais agentes de viscosidade, preferivelmente em combinação com b) um ou mais agentes mucoadesivos ou agentes mucolíticos, e c) um ou mais intensificadores de penetração e/ou d) um ou mais agentes quelantes.

As preparações de enema de acordo e para uso com a invenção fornecem uma carga essencialmente homogênea do cólon inteiro seguinte à administração e opcionalmente qualquer movimento do paciente. A carga homogênea do cólon pode ser alcançada mediante o uso de a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade. O um ou mais agentes de intensificação da viscosidade podem ser qualquer agente de intensificação da viscosidade usado nas formulações farmacêuticas. Os agentes típicos de in-

tensificação da viscosidade a serem usados em uma preparação de enema de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, gelatina, gomas tragacanto, gomas xantana, pectina, polissacarídeos e derivados de celulose como carboximetil celulose, metil celulose, hidroxipropil celulose, etc.

Um aspecto preferido da presente invenção refere-se às preparações de enema que alteram a viscosidade durante um tempo: a viscosidade é baixa durante a administração, mas aumenta após o enema ser instilado na área de interesse. Isto pode ser conseguido através da administração de preparações de enema compreendendo um ou mais agentes de viscosidade que compreendem compostos intumescíveis, tipicamente polissacarídeos, onde os compostos intumescíveis não são totalmente intumescidos antes da administração da preparação de enema. Alternativamente, um ou mais agentes de viscosidade podem ser usados, os quais aumentam a viscosidade do líquido quando aquecido em torno da temperatura ambiente até a temperatura do corpo. Vários tais agentes de viscosidade são geralmente conhecidos na técnica de formulações galênicas.

As preparações de enema de acordo com a invenção podem compreender b) um ou mais agentes mucoadesivos. Os agentes mucoadesivos na preparação de enema da invenção ajudam a melhorar a aderência à parede do cólon e, assim, alcançar o revestimento uniforme do sítio-alvo. Como aqui usado, "agente mucoadesivo" refere-se a qualquer agente que apresenta uma afinidade com relação a uma superfície da mucosa, isto é, que adere a esta superfície através da formação de ligações que são geralmente não covalentes na natureza, quer a ligação ocorra através da interação com a mucosa quer com as células subjacentes. O agente mucoadesivo pode ser qualquer agente mucoadesivo usado nas formulações farmacêuticas. Os agentes mucoadesivos típicos a serem usados nas formulações de enema atuais incluem aqueles descritos na WO 02/09690, cujos conteúdos inteiros são aqui incorporados por referência.

Os agentes mucoadesivos que podem ser usados nas preparações de enema da invenção podem ser naturais ou sintéticos, polianiônicos, policatiônicos ou neutros, solúveis em água ou insolúveis em água, mas são

de preferência grandes, mais preferivelmente tendo um peso molecular de 500 a 3000 kDa, por exemplo, de 1000 a 2000 kDa, reticulados insolúveis em água, por exemplo, contendo de 0,05 a 2%, por exemplo, de 0,75 a 1,5% de reticulador em peso do polímero total, antes de qualquer hidratação, polímeros intumescíveis em água capazes de formar ligações de hidrogênio. Preferivelmente os mucoadesivos de acordo com a invenção têm uma força mucoadesiva maior do que 100, especialmente de preferência maior do que 120, particularmente maior do que 150, como avaliada de acordo com o método de Smart et al., 1984, J. Pharm. Pharmacol., 36, P295-299, expresso como um percentual em relação a um padrão *in vitro*.

Os agentes mucoadesivos apropriados incluem, mas não são limitados a polímeros com base em poli(contendo ácido carboxílico), tal como o ácido poli(acrílico, maleico, itacônico, citracônico, hidroxietil metacrílico ou metacrílico) os quais têm fortes grupos de ligação de hidrogênio, ou seus derivados tais como sais e ésteres. Alternativamente, os derivados de celulose podem ser utilizados tais como metil celulose, etil celulose, metil etil celulose, hidroximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil etil celulose, carboximetil celulose, hidroxipropilmetil celulose ou ésteres ou éteres ou derivados ou seus sais de celulose. Outros polímeros de ocorrência natural ou sintéticos também podem ser utilizados tais como gomas, por exemplo, goma xantana, goma guar, goma de alfarroba, gomas tragacanto, goma karaia, goma indiana, goma cholla, goma de sementes de psillium e goma arábica; argilas tais como argilas manomorilonita, por exemplo, Veegun, argila atapulgita; polissacarídeos tais como dextrano, pectina, amilopectina, ágar, manana ou ácido poligalactônico ou amidos tais como amido de hidroxipropila ou amido de carboximetila; formulações lipofílicas contendo polissacarídeos, por exemplo, Orabase (Bristol Myers Squibb); carboidratos tais como polissubstituídos com grupos tais como sulfato, fosfato, sulfonato ou fosfonato, por exemplo, octassulfato de sacarose; polipeptideos tais como caseína, glúten, gelatina, cola de fibrina, quitosana, por exemplo, lactato ou glutamato ou carboximetil quitina; glicosaminoglicanos tais como ácido hialurônico; metais ou sais solúveis em água de ácido algi-

nico tal como alginato de sódio ou alginato de magnésio; escleroglucano; adesivos contendo óxido de bismuto ou óxido de alumínio; aterocolágeno; polímeros de polivinila tais como alcoóis polivinílicos, éteres polivinilmetílicos, polivinilpirrolidona, polímeros de vinila policarboxilados tais como ácido poliacrílico como mencionado acima; polissiloxanos; poliéteres; óxidos de polietileno e glicóis; polialcóxis e poliacrilamidas e seus derivados e sais.

O agente mucoadesivo polimérico acima descrito também pode ser reticulado e pode estar na forma de copolímeros. Preferivelmente polímeros ou copolímeros de poli(ácido acrílico), por exemplo, com éteres alílicos di- ou polifuncionais ou acrilatos para tornar o polímero insolúvel, os quais foram preferivelmente reticulados, por exemplo, usando um poliéter de polialquenila, são empregados os quais têm um peso molecular elevado e são tixotrópicos. Os agentes mucoadesivos apropriados tendo esta forma estão disponíveis comercialmente (por exemplo, da Goodrich) como policarbófilo, por exemplo, Noveon AA-1, Carbomer (Carbopol), por exemplo, Carbopol EX165, EX214, 434, 910, 934, 934P, 940, 941, 951, 974P e 1342.

Alguns dos agentes mucoadesivos preferidos para uso nas preparações de enema da invenção incluem hidrogéis poliacrílicos, quitosana, álcool polivinílico, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, alginato de sódio, escleroglucano, goma xantana, pectina, orabase e ácido poligalactônico.

Será observado a partir do presente debate que o agente de intensificação da viscosidade e/ou o agente mucoadesivo pode em si compreender o veículo ou excipiente e que em tais casos um outro veículo ou excipiente está opcionalmente presente. Alguns do um ou mais compostos a) e b) impactam e prolongam a liberação do agente fotossensibilizante ativo. Tais componentes são bem-conhecidos na técnica e podem incluir, por exemplo, goma guar ou outras gomas. O teor desejado de tais componentes, por exemplo, gomas, na formulação, pode ser facilmente determinado por aqueles versados na técnica e pode, por exemplo, estar na faixa de 1 a 10% em peso.

A preparação de enema de acordo com a invenção pode com-

preender b) um ou mais agentes mucolíticos. Tais agentes facilitam a remoção de muco no cólon mediante a destruição ou dissolução de mucina e assim facilitam a absorção do fotossensibilizante no tecido. O uso de tais enemas diminui assim o tempo do procedimento de enema: a quantidade de fotossensibilizante que é absorvido no tecido do cólon por unidade de tempo é maior se o tecido não for revestido (ou revestido em um menor grau) por muco.

Os agentes mucolíticos adequados são compostos com um grupo de SH livre, de preferência de cisteamina, pepsina e N-acetil-1-cisteína ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Quando presente, o um ou mais agentes mucolíticos podem convenientemente ser usados em uma concentração de 0,5 a 10% em peso com base na preparação de enema em que está presente.

Em uma modalidade alternativa, os agentes mucolíticos são compostos nos produtos que são usados para evacuar a parte inferior do sistema gastrointestinal, antes da instilação da preparação de enema. Por isso, laxantes compreendendo agentes mucolíticos ou enemas de limpeza compreendendo agentes mucolíticos são preferivelmente utilizados seguido por instilação de uma preparação de enema de acordo com a invenção.

As preparações de enema de acordo com a invenção podem compreender c) um ou mais intensificadores de penetração que possuem um efeito benéfico no aumento do efeito de fotossensibilização do fotossensibilizante mediante o aumento da penetração de dito fotossensibilizante nos tecidos. Tais preparações de enema requerem menos tempo de incubação visto que mais fotossensibilizante é absorvido no tecido em uma unidade de tempo em comparação com os enemas sem intensificadores de penetração. As preparações preferidas de enema de acordo e para uso com a invenção são, portanto, preparações de enema que compreendem c) um ou mais intensificadores de penetração. Os intensificadores de penetração adequados incluem, em particular, dialquilsulfóxidos tais como dimetilsulfóxido (DMSO). O intensificador de penetração pode ser qualquer um dos agentes assistentes de penetração na pele descritos na literatura farmacêutica, por exemplo,

quelantes como EDTA, tensoativos tais como dodecil sulfato de sódio, não tensoativos, sais biliares como desoxicolato de sódio e ácidos graxos, por exemplo, ácido oleico. Exemplos de intensificadores de penetração apropriados incluem isopropanol, HPE-101 (disponível da Hisamitsu), DMSO e outros dialquilsulfóxidos, em particular sulfóxido de n-decilmetila (NDMS), dimetilsulfacetamida, dimetilformamida (DMFA), dimetilacetamida, glicóis, ácido glicólico, vários derivados da pirrolidona (ver Woodford et al, J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5: 167-177) e Azone® (ver Stoughton et al, Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9: 725-744) ou misturas destes. Os intensificadores de penetração preferidos são EDTA, ácido glicólico e DMSO.

O intensificador de penetração pode ser convenientemente fornecido em uma faixa de concentração de 0,2 a 50% em peso do peso total da preparação de enema em que está presente, por exemplo, em uma quantidade de cerca de 10% em peso.

As preparações de enema de acordo com a invenção podem compreender d) um ou mais agentes quelantes que têm um efeito benéfico na intensificação do acúmulo de protoporfirina (Pp) uma vez que a quelação de ferro pelo agente de quelação impede sua incorporação em Pp para formar heme pela ação da enzima ferroquelatase, levando assim a uma formação de Pp. O efeito fotossensibilizante é, portanto, intensificado. As preparações de enema que incluem um ou mais agentes quelantes são assim particularmente preferidas para uso na invenção desde que o seu uso diminua o tempo do procedimento de enema: menos fotossensibilizante precisa ser absorvido no tecido em uma unidade de tempo para alcançar uma fluorescência semelhante em comparação com os enemas sem agentes quelantes. Alternativamente, menos quantidade de fotossensibilizante pode ser usada na preparação de enema.

Os agentes quelantes adequados que podem ser incluídos nas preparações de enema da invenção incluem ácidos aminopolicarboxílicos, tais como qualquer um dos quelantes descritos na literatura para a desintoxicação de metal ou para a quelação de íons metálicos paramagnéticos em agentes de contraste de formação de imagem de ressonância magnética.

Menção particular pode ser feita de EDTA, CDTA (ácido ciclo-hexano triamina tetra-acético), DTPA e DOTA e derivados bem-conhecidos e seus análogos. EDTA e DTPA são particularmente preferidos. Para conseguir o efeito quelante de ferro, desferoxamina e outros sideróforos também podem ser usados, por exemplo, em conjunto com agentes quelantes de ácido aminopolicarboxílico tais como EDTA.

Onde presente, o um ou mais agentes quelantes podem ser convenientemente utilizados em uma concentração de 0,05 a 20%, por exemplo, de 0,1 a 10% em peso com base na preparação de enema em que está presente.

As preparações de enema da invenção podem adicionalmente compreender um agente anticâncer. Assim, vistos de um outro aspecto a invenção fornece uma preparação de enema compreendendo um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um seu precursor ou derivado, por exemplo, um éster de 5-ALA, juntamente com um agente anticâncer para uso no tratamento de câncer. Uma modalidade preferida de uma tal preparação de enema é uma preparação de enema compreendendo um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de 5-ALA, juntamente com um agente anticâncer e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes.

Visto a partir de mais um outro aspecto a invenção fornece um kit ou pacote contendo uma preparação de enema como mais acima definido, e separadamente um agente anticâncer para uso simultâneo, separado ou sequencial em um método de tratamento do câncer.

Os agentes anticâncer preferidos presentes no produto farmacêutico e no kit da invenção são agentes antineoplásicos. Exemplos repre-

sentativos de agentes antineoplásicos incluem alcaloides, por exemplo, vincristina, vimblastina, vinorelbina, topotecano, teniposídeo, paclitaxel, etoposídeo e docetaxel, agentes de alquilação, por exemplo, sulfonatos de alquila tais como busulfan, aziridinas, por exemplo, carboquona, etileniminas e metilmelaminas, mostardas de nitrogênio, por exemplo, clorambucil, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida e melfalan, derivados nitrosureia, por exemplo, carmustina e lomustina, antibióticos, por exemplo, mitomicinas, doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e bleomicinas, antimetabólitos, por exemplo, análogos de ácido fólico e antagonistas tais como metotrexato e raltitrexed, análogos de purina, por exemplo, 6-mercaptopurina, análogos da pirimidina, por exemplo, tegafur, gencitabina, fluorouracila e citarabina, citocinas, enzimas tais como L-asparginase, ranpirnase, imunomoduladores, por exemplo, interferons, imunotoxinas, anticorpos monoclonais, taxanos, inibidores da topoisomerase, complexos de platina como carboplatina, oxaliplatina e cisplatina e agentes hormonais tais como andrógenos, estrógenos, antiestrógenos e inibidores da aromatase. Outros agentes antineoplásicos para uso na invenção incluem imiquimod, irenotecano, leucovorina, levamisol, etoposídeo e hidroxiureia.

Os agentes anticâncer particularmente preferidos para uso na invenção incluem 5-fluorouracila, imiquimod, citocinas, mitomicina C, epirrubicina, irenotecano, oxaliplatina, leucovorina, levamisol, doxorrubicina, cisplatina, etoposídeo, doxirrubicina, metotrexato, taxanos, inibidores da topoisomerase, hidroxiureia e vinorelbina. Ainda mais preferido para uso como agentes anticâncer são os antibióticos tais como mitomicina e análogos de pirimidina tais como 5-fluorouracila.

As preparações de enema da invenção podem adicionalmente compreender uma ou mais agentes não fotossensibilizantes. Tais agentes podem, por exemplo, incluir antibióticos para o tratamento de várias infecções bacterianas, agentes anti-inflamatórios como o ácido 5-aminossalicílico e seus derivados para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais e condições inflamatórias no trato gastrointestinal inferior, ou outros medicamentos tais como ligantes de 5-HT e esteroides.

Visto de um outro aspecto a invenção fornece assim uma preparação de enema compreendendo um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um seu precursor ou derivado, por exemplo, um éster de 5-ALA, juntamente com um agente não fotossensibilizante. Uma modalidade preferida de uma tal preparação de enema é uma preparação de enema compreendendo um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um seu precursor ou derivado, por exemplo, um éster de 5-ALA, juntamente com um agente não fotossensibilizante e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes.

No caso de agentes anti-inflamatórios, tais agentes também podem ser usados por via oral, em um período antes do procedimento de enema e/ou podem estar presentes nos produtos que são usados para evacuar a parte inferior do sistema gastrointestinal antes da instilação da preparação de enema. Portanto, o uso de agentes anti-inflamatórios orais e/ou laxantes ou enemas de limpeza compreendendo agentes anti-inflamatórios é preferivelmente seguido pela instilação de uma preparação de enema de acordo com a invenção que compreende um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um precursor ou derivado deste, por exemplo um éster de ALA, e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) opcionalmente um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes.

O uso de agentes anti-inflamatórios pode ser benéfico para ajudar a reduzir a fluorescência inespecífica de lesões inflamatórias que podem levar a resultados "falsos positivos" no procedimento de PDD.

Visto de mais um outro aspecto a invenção fornece um kit ou pacote contendo uma preparação de enema como mais acima definido, e, separadamente um agente não fotossensibilizante para uso simultâneo, separado ou sequencial em um método de tratamento de uma condição não cancerosa.

Os agentes de diagnóstico também podem estar presentes nas preparações aqui descritas ou, alternativamente, podem ser administrados em combinação com as preparações de enema. Outro aspecto da presente invenção, portanto, refere-se a uma preparação de enema compreendendo 5-ALA ou um precursor ou derivado deste e um agente de diagnóstico, por exemplo, um agente de contraste de raios X ou um agente de contraste para MRI. Uma modalidade preferida de uma tal preparação de enema é uma preparação de enema compreendendo um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um seu precursor ou derivado, por exemplo, um éster de 5-ALA juntamente com um agente de diagnóstico e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes.

Visto de mais um outro aspecto a invenção fornece um kit ou pacote contendo uma preparação de enema como mais acima definido, e separadamente um agente de diagnóstico, por exemplo, um agente de contraste de raios X ou um agente de contraste para MRI, para uso simultâneo, separado ou sequencial em um método de diagnóstico ou como uma continuação ao tratamento de câncer ou uma condição não cancerosa.

Os agentes de contraste de raios X preferidos a serem usados de acordo com a presente invenção são sulfato de bário e agentes de contraste de raios X não iônicos como, por exemplo, iohexol, iopamoidol e iodixanol. As formulações de enema compreendendo um agente de contraste de

raios X de acordo com a presente invenção compreendem tipicamente de 2 a 30% em peso do agente de contraste de raios X além do agente de fotossensibilização. Os agentes de contraste para MRI adequados são aqueles à base de ferro, de manganês ou de gadolínio como gadopentetato. Quando utilizadas em combinação com um agente de contraste de raios X ou um agente de contraste para MRI, as preparações de enema aqui descritas são capazes de fornecer um aumento duplo de contraste, isto é, PDD acrescido de raio X ou PDD acrescido de MRI. Alternativamente, o agente de contraste pode estar presente na formulação para a verificação visual na formação de imagem de raio X ou MRI em que o enema está presente no cólon inteiro ou pelo menos se apresenta no sítio ou área de interesse.

As preparações de enema de acordo com a invenção podem ser administradas em combinação com um segundo agente de fotossensibilização, de preferência um que compreende 5-ALA ou um precursor ou derivado deste. Tipicamente, o segundo agente será administrado por um modo alternativo de administração, por exemplo, por via oral.

Visto de mais um outro aspecto a invenção fornece um kit ou pacote contendo um produto farmacêutico como mais acima definido, e separadamente uma composição oral compreendendo um segundo fotossensibilizante que compreende 5-ALA ou um precursor ou derivado deste. A composição oral é preferivelmente uma composição oral destinada para o PDD ou a PDT da parte inferior do sistema gastrointestinal. Tais composições são tipicamente formulações sólidas como tabletes, glóbulos, cápsulas contendo formulações não aquosas. As formulações adequadas incluem aquelas descritas na WO 2009/074811.

As preparações de enema de acordo com a invenção podem ser fornecidas na forma "pronta para uso". Alternativamente, estas podem ser fornecidas em um kit ou pacote compreendendo um ou mais componentes separados, por exemplo, dois componentes que quando misturados entre si fornecem a preparação desejada. Outro aspecto preferido da presente invenção diz respeito aos enemas compreendendo dois componentes que são misturados antes do uso. Este sistema de dois componentes tipicamente

compreende dois frascos; um frasco contém uma preparação compreendendo 5-ALA ou um seu precursor ou derivado que preferivelmente será formulado como um sólido, opcionalmente com outros materiais sólidos; e o segundo frasco contém um líquido. O material sólido é dissolvido na fase líquida imediatamente antes do uso.

Os enemas "prontos para uso" serão geralmente fornecidos em um recipiente descartável lacrado de "único uso" de plástico ou vidro. Aqueles formados de um material polimérico devem ter flexibilidade suficiente para facilidade de uso por um paciente sem ajuda. Os recipientes de plástico típicos podem ser produzidos de polietileno. Estes recipientes podem compreender uma ponta para a introdução direta no reto. Tais recipientes também podem compreender um tubo entre o recipiente e a ponta. A ponta é de preferência equipada com um escudo protetor que é removido antes do uso. Opcionalmente, a ponta possui um lubrificante para melhorar a submissão do paciente.

Antes da administração da preparação de enema da invenção é usual em primeiro lugar limpar a área do cólon. Isto pode ser conseguido utilizando um segundo enema destinado a fins de limpeza. Visto a partir de mais um outro aspecto a invenção fornece um kit ou pacote contendo uma preparação de enema como mais acima definido, e separadamente um segundo enema para limpeza. Este segundo enema pode ser qualquer enema de limpeza comercialmente disponível.

Qualquer um dos kits ou pacotes aqui descritos pode ainda opcionalmente compreender um balão destinado para uso na prevenção de vazamento do enema, especialmente aquele que contém o agente de fotossensibilização, após a administração.

A preparação de enema da invenção pode ser administrada por métodos intracolônicos conhecidos. Por exemplo, quando fornecido em um recipiente flexível este pode ser administrado a um paciente mediante o aperto do recipiente; isto pode ser feito pelo paciente ou por um enfermeiro ou outro médico assistente. Outra opção é administrar o enema baseado nas forças da gravidade mediante a colocação do enema acima do paciente ou o

enema pode ser administrado utilizando vários mecanismos disponíveis na clínica ou no consultório do médico. Tais mecanismos são, por exemplo, descritos na US-A-4.504.270, US-A-4.419.099 e US-A-4.117.847. A quantidade da preparação de enema administrada será selecionada de acordo com seu uso, a idade, sexo e outras condições do paciente, e a gravidade da condição. Tipicamente, o volume total do enema variará de 30 ml a 1500 ml. Um volume de enema típico para o diagnóstico ou terapia, por exemplo, do câncer colorretal, é de cerca de 500 ml.

Após a administração da preparação de enema de acordo com a invenção contendo o fotossensibilizante, o local a ser tratado ou diagnosticado é exposto à luz para conseguir o efeito desejado fotossensibilizante. A duração do tempo seguinte à administração em que a exposição de luz ocorre dependerá da natureza do enema, por exemplo, quer esteja na forma líquida quer na forma de espuma, se este contiver agente de liberação retardada, etc., a condição a ser tratada ou diagnosticada, etc. Geralmente, é necessário que o fotossensibilizante alcance uma concentração tecidual efetiva no local da condição (por exemplo, câncer) antes da fotoativação. Isto pode geralmente abranger a região de 0,5 a 24 horas, de preferência de 0,5 a 3 horas.

Em um procedimento preferido de tratamento ou diagnóstico, o fotossensibilizante é aplicado no local afetado seguido pela irradiação, por exemplo, após um período de cerca de 0,5 a 3 horas). Se necessário, por exemplo, durante o tratamento, este procedimento pode ser repetido, por exemplo, até um adicional de 3 vezes, em intervalos de até 30 dias, por exemplo, de 7 a 30 dias. Naqueles casos onde este procedimento não leva a uma redução satisfatória, ou cura completa, da condição, por exemplo, câncer, um tratamento adicional pode ser executado alguns meses mais tarde.

Para fins terapêuticos, os métodos para a irradiação de diferentes áreas do corpo, por exemplo, por lâmpadas ou lasers, são bem-conhecidos na técnica (ver, por exemplo, Van den Bergh, Chemistry in Britain, May 1986 p. 430-439). O comprimento de onda da luz usada para a irradiação pode ser selecionado para conseguir um efeito fotossensibilizante

eficaz. A luz mais eficaz é a luz na faixa de comprimento de onda de 300 a 800 nm, tipicamente de 400 a 700 nm onde a penetração da luz é observada ser relativamente profunda. A irradiação em geral será aplicada em um nível de dose de 10 a 100 Joules/cm^2 com uma intensidade de 20 a 200 mW/cm^2 quando um laser for usado ou uma dose de 10 a 100 J/cm^2 com uma intensidade de 50 a 150 mW/cm^2 quando uma lâmpada for aplicada. Para o tratamento, a irradiação é preferivelmente executada durante 5 a 30 minutos, de preferência durante 15 minutos. Para o diagnóstico, a irradiação é preferivelmente executada durante todo o procedimento de diagnóstico ou durante uma parte deste, por exemplo, quando combinado com a detecção de luz branca. Uma irradiação isolada pode ser utilizada ou alternativamente, uma dose dividida de luz em que a dose de luz é liberada em várias frações, por exemplo, alguns minutos a algumas horas entre as irradiações, pode ser utilizada. As múltiplas irradiações também podem ser aplicadas. Os dispositivos especificamente adaptados para uso na irradiação da área do cólon serão preferivelmente utilizados, por exemplo, um endoscópio.

Para uso em diagnóstico, a área é de preferência em primeiro lugar inspecionada usando a luz branca. As áreas suspeitas são depois expostas à luz azul (tipicamente variando de 400 a 450 nm). A fluorescência emitida (635 nm) é então usada para seletivamente detectar os tecidos cancerosos ou não cancerosos afetados tendo uma maior atividade metabólica do que os tecidos saudáveis. Quando se realiza o diagnóstico, é preferível usar a luz azul usando um dispositivo, por exemplo, um endoscópio, e a avaliação da fluorescência.

Uma vantagem dos enemas de acordo com a presente invenção refere-se à sua eficácia, sensibilidade e especificidade quando utilizados para fins de diagnóstico e ao resultado terapêutico global para PDT. Além disso, os presentes enemas possuem um alto grau de submissão do paciente. Os enemas da presente invenção também são notavelmente estáveis. Por exemplo, os produtos farmacêuticos podem ser armazenados, por exemplo, na temperatura e umidade ambientes, durante pelo menos 12 meses, mais preferivelmente pelo menos 24 meses, ainda mais preferivelmente

pelo menos 36 meses ou mais.

Os produtos e métodos da invenção podem ser usados para tratar e/ou diagnosticar o câncer ou condições não cancerosas no trato gastrointestinal inferior, em particular no intestino grosso (cólon), especialmente no cólon sigmoide, no cólon descendente e no reto. Tais condições incluem as doenças inflamatórias do intestino, câncer colorretal, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença do intestino irritável, etc. As doenças inflamatórias intestinais são doenças inflamatórias dos intestinos grosso e delgado que podem ser motivadas por vários fatores. Na maioria dos pacientes as regiões afetadas se estendem sobre uma ampla faixa do cólon, por exemplo, ao cólon descendente ou ao cólon transverso. O uso das preparações de enema aqui descritas garante que os efeitos terapêuticos ou de diagnóstico desejados são alcançados porque os ingredientes ativos podem diretamente atingir as regiões afetadas.

A invenção será agora descrita com maiores detalhes por meio dos seguintes exemplos não limitativos:

Exemplo 1 - Enema de dois componentes compreendendo éster hexílico de 5-ALA para o tratamento terapêutico de câncer colorretal

Componente 1:

HCl de éster hexílico de 5-ALA	1000 mg (equivalente a 850 mg de éster hexílico de 5-ALA)
Hidroxietil celulose	1000 mg

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (750 ml).

Componente 2:

Glicerol	10 gramas
Laurilsulfato de sódio	200 mg
Água purificada	ad. 500 ml

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (500 ml).

Antes do uso, os componentes são misturados e usados como se segue:

O Componente 1 é preaquecido em banho de água em 45 a 50°C. O Componente 1 é adicionado ao recipiente com o Componente 2. O recipiente é agitado durante 3 minutos e deixado atingir a temperatura do corpo antes que a solução seja administrada como um enema. Após a administração do enema, o paciente é movido de um lado para o outro e também com a cabeça ao redor de 20 graus para cima e para baixo durante 10 minutos. A viscosidade do enema é neste momento mais elevada do que a viscosidade do enema durante a administração. O enema é removido após 30 minutos a 1 hora e o reto/cólon examinado com PDD seguido por PDT.

Exemplo 2 - Kit de dois componentes compreendendo um enema e tabletes para a administração oral para o tratamento de câncer colorretal.

Tabletes revestidos compreendendo HCl de éster hexílico de 5-ALA (componente do kit 1):

Celulose microcristalina (Avicel PH-102)	380 mg
Mono-hidrato de lactose	340 mg
HCl de éster hexílico de 5-ALA	150 mg
Estearato de magnésio	10 mg

Os componentes são misturados e tabletes são preparados pela compressão direta. Diâmetro do tablete: 13 mm. Os tabletes são revestidos com uma solução de acetona de Eudragit S-100 (6%) e citrato de trietila (1%) e secados.

Enema compreendendo HCl de éster hexílico de 5-ALA (componente do kit 2):

Componente do enema A:

HCl de éster hexílico de 5-ALA	500 mg (equivalente a 425 mg de éster hexílico de 5-ALA)
Cloreto de sódio	4 gramas

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (750 ml).

Componente de enema B:

Glicerol	30 gramas
Laurilsulfato de sódio	100 mg

Tampão aquoso pH 6,0 ad. 500 ml

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (500 ml).

Os componentes do kit são usados como segue:

Dois tabletes são administrados 20 horas antes da PDT.

O componente de enema B é adicionado ao componente de enema A. A mistura é agitada durante 30 segundos. O enema é administrado ao paciente 1 hora antes da PDT por ser instilado durante um periodo de 30 min após um descanso de 15 a 30 min. O paciente é movido como descrito no Exemplo 1 para assegurar o bom carregamento do cólon. O enema é então removido e a PDT é executada.

Exemplo 3 - Enema compreendendo éster hexílico de 5-ALA em solução de iohexol (dois componentes)

Componente 1:

HCl de éster hexílico de 5-ALA	300 mg (257 mg de éster hexílico de 5-ALA)

Componente 2:

Iohexol	43,3 gramas
Trometamol	180 mg
EDTA cálcio	15 mg
Ácido cloridrico para ajustar o pH para	6,8 a 7,0
Água purificada	ad. 150 ml

Antes do uso, os componentes são misturados e usados como se segue:

O componente de enema 2 é adicionado ao componente de enema 1. A mistura é agitada durante 30 segundos. O enema é administrado ao paciente 2 horas antes da PDT. O paciente é movido como descrito no Exemplo 1 para assegurar o bom carregamento do cólon. O carregamento do cólon é seguido pela formação de imagem de raios X. O enema é removido e a PDT é executada.

Exemplo 4 - Enema de dois componentes compreendendo éster benzílico de 5-ALA para o tratamento terapêutico de câncer colorretal

Componente 1:

HCl de éster benzílico de 5-ALA	1028 mg (equivalente a 884 mg de éster benzílico de 5-ALA)
Hidroxietil celulose	500 mg
EDTA trissódico	10 mg

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (750 ml).

Componente 2:

Glicerol	10 gramas
Ácido esteárico	0,5 grama
Lactato de quitosana (FMC biopolímero)	1,0 g
Isopropanol	20 gramas
Água purificada	ad. 500 ml

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (500 ml).

Antes do uso, os componentes são misturados e usados como se segue:

O componente 1 é preaquecido em um banho de água em 45 a 50°C. O componente 1 é adicionado ao recipiente com o componente 2. O recipiente é agitado durante 3 minutos e deixado atingir a temperatura do corpo antes que a solução seja administrada como um enema. Após a administração do enema, o paciente é movido de um lado para outro e também com a cabeça cerca de 20 graus para cima e para baixo durante 10 minutos. A viscosidade do enema é neste momento mais elevada do que a viscosidade do enema durante a administração. O enema é removido após 30 minutos a 1 hora e o reto/cólon examinado com PDD seguido pela PDT.

Exemplo 5 - enema de dois componentes compreendendo éster benzílico de 5-ALA para o diagnóstico de câncer colorretal

Componente 1:

HCl éster benzílico de 5-ALA	514 mg (equivalente a 442 mg de éster benzílico de 5-ALA)
Hidroxietil celulose	200 mg
EDTA trissódico	10 mg

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico

(750 ml).

Componente 2:

Glicerol	10 gramas
Laurilsulfato sódico	200 mg
Pectina (GENU Type:LM-104 AS-Z)	0,5 g
Sulfóxido de dimetila	20 gramas
Água purificada	ad. 500 ml

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (500 ml).

Antes do uso, os componentes são misturados e usados como se segue:

O componente 1 é preaquecido em banho de água em 45 a 50°C. O componente 1 é adicionado ao recipiente com o componente 2. O recipiente é agitado durante 3 minutos e deixado atingir a temperatura do corpo antes que a solução seja administrada como um enema. Após a administração do enema, o paciente é movido de um lado para outro e também com a cabeça cerca de 20 graus para cima e para baixo durante 10 minutos. A viscosidade do enema é neste momento mais elevada do que a viscosidade do enema durante a administração. O enema é removido após 30 minutos a 1 hora e o reto/cólon examinado com PDD seguido pela PDT.

Exemplo 6 - Enema de dois componentes compreendendo éster benzílico de 5-ALA para o tratamento terapêutico de câncer colorretal

Componente 1:

HCl de éster benzílico de 5-ALA	1028 mg (equivalente a 884 mg de éster benzílico de 5-ALA)
Hidroxietil celulose	500 mg
Acetilcisteína	200 mg
EDTA trissódico	10 mg

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (750 ml).

Componente 2:

Glicerol	10 gramas
Ácido esteárico	0,5 grama

Polissorbato 60	0,3 grama
Tween 20	0,4 grama
Ácido poliacrílico (Fluka)	1,0 g
Isopropanol	20 gramas
Dimetilsulfóxido	5 gramas
Água purificada	ad. 500 ml

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (500 ml).

Antes do uso, os componentes são misturados e usados como se segue:

O componente 1 é preaquecido em um banho de água em 45 a 50°C. O componente 1 é adicionado ao recipiente com o componente 2. O recipiente é agitado durante 3 minutos e deixado atingir a temperatura do corpo antes que a solução seja administrada como um enema. Após a administração do enema, o paciente é movido de um lado para outro e também com a cabeça cerca de 20 graus para cima e para baixo durante 10 minutos. A viscosidade do enema é neste momento mais elevada do que a viscosidade do enema durante a administração. O enema é removido após 30 minutos a 1 hora e o reto/cólon examinado com PDD seguido pela PDT.

Exemplo 7 - O enema de dois componentes compreendendo éster metílico de 5-ALA para o tratamento terapêutico de câncer colorretal

Componente 1:

Sal de mesilato de éster metílico de 5-ALA	2000 mg
Metil celulose	100 mg
Ácido salicílico	200 mg
EDTA trissódico	10 mg
Quitosana	200 mg

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (750 ml).

Componente 2:

Glicerol	10 gramas
Ácido esteárico	0,5 grama

Polissorbato 20	0,3 grama
Brij 30	0,2 grama
Ácido poliacrílico (Fluka)	1,0 g
Isopropanol	30 gramas
Água purificada	ad. 500 ml

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (500 ml).

Antes do uso, os componentes são misturados e usados como segue:

O componente 1 é preaquecido em banho de água em 45 a 50°C. O componente 1 é adicionado ao recipiente com o componente 2. O recipiente é agitado durante 3 minutos e deixado atingir a temperatura do corpo antes que a solução seja administrada como um enema. Após a administração do enema, o paciente é movido de um lado para outro e também com a cabeça cerca de 20 graus para cima e para baixo durante 10 minutos. A viscosidade do enema é neste momento mais elevada do que a viscosidade do enema durante a administração. O enema é removido após 30 minutos a 1 hora e o reto/cólon examinado com PDD seguido pela PDT.

Exemplo 8 - Kit de dois componentes compreendendo um enema e tabletes para administração oral para o tratamento de câncer colorretal.

Os tabletes revestidos compreendendo HCl de éster hexílico de 5-ALA (componente de kit 1):

Celulose microcristalina (Avicel PH-102)	380 mg
Mono-hidrato de lactose	340 mg
HCl de éster hexílico de 5-ALA	150 mg
Estearato de magnésio	10 mg

Os componentes são misturados e os tabletes são preparados por compressão direta. Diâmetro do tablete: 13 mm. Os tabletes são revestidos com uma solução de acetona de Eudragit S-100 (6%) e citrato de trietila (1%) e secados.

Enema compreendendo HCl de éster hexílico de 5-ALA (componente de kit 2):

Componente de enema A:

HCl de éster hexílico de 5-ALA	500 mg (equivalente a 425 mg de éster hexílico de 5-ALA)
Cloreto de sódio	4 gramas
EDTA trissódico	30 mg
Hidroxietil celulose	400 mg
Pectina (pectina Copenhagen)	300 mg
Lauril sulfato de sódio	300 mg

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (750 ml).

Componente de enema B:

Glicerol	30 gramas
Etanol	10 gramas
Isopropanol	15 gramas
Tampão aquoso pH 6,0	ad. 500 ml

Os componentes são carregados em um recipiente de plástico (500 ml).

Os componentes do kit são usados como segue:

Dois tabletes são administrados 20 horas antes da PDT.

O componente de enema B é adicionado ao componente de enema A. A mistura é agitada durante 30 segundos. O enema é administrado ao paciente 1 hora antes da PDT por ser instilado durante um período de 30 min após um descanso de 15 a 30 min. O paciente é movido como descrito no Exemplo 1 para assegurar o bom carregamento do cólon. O enema é então removido e a PDT é executada.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação de enema, caracterizada pelo fato de que compreende um fotossensibilizante que é 5-ALA ou um seu precursor ou derivado e pelo menos um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e que ainda compreende um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes.

2. Preparação de enema de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que dito fotossensibilizante é um derivado de 5-ALA ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de preferência um éster de 5-ALA ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Preparação de enema de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que dito fotossensibilizante é um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:

$R^2{}_2N\text{-}CH_2COCH_2\text{-}CH_2CO\text{-}OR^1$ (I)

em que

R^1 representa um grupo alquila substituído ou não substituído; e

R^2 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio ou um grupo R^1.

4. Preparação de enema de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que cada R^2 representa hidrogênio e R^1 representa um grupo alquila não substituído, de preferência um grupo alquila C_1-C_6.

5. Preparação de enema de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a dita preparação de enema compreende agentes a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade ou b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos ou c) um ou mais intensificadores de penetração ou d) um ou mais agentes quelantes.

6. Preparação de enema de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a dita preparação de enema compreende b) um ou mais agentes mucolíticos, de preferência em combinação com c) um ou mais intensificadores de penetração e/ou d) um ou mais agentes quelantes.

7. Preparação de enema de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a dita preparação de enema compreende b) um ou mais agentes mucoadesivos, de preferência em combinação com c) um ou mais intensificadores de penetração e/ou d) um ou mais agentes quelantes.

8. Preparação de enema de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a dita preparação de enema compreende a) um ou mais agentes de viscosidade, de preferência em combinação com b) um ou mais agentes mucoadesivos ou agentes mucolíticos, e c) um ou mais intensificadores de penetração e/ou d) um ou mais agentes quelantes.

9. Uso de um fotossensibilizante que é 5-ALA, ou um seu precursor ou derivado, e um ou mais dos seguintes:

a) um ou mais agentes de intensificação da viscosidade;

b) um ou mais agentes mucoadesivos ou um ou mais agentes mucolíticos;

c) um ou mais intensificadores de penetração; e

d) um ou mais agentes quelantes,

caracterizado pelo fato de que é na produção de uma preparação de enema para uso na medicina.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a dita preparação de enema é como definida em qualquer uma das reivindicações 2 a 8.

11. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento fotodinâmico ou diagnóstico de câncer ou de condições não cancerosas na parte inferior do trato gastrointestinal, preferivelmente no cólon e reto.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo

fato de que é para o tratamento fotodinâmico ou diagnóstico de condições não cancerosas na parte inferior do trato gastrointestinal, de preferência condições não cancerosas selecionadas da doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, doença de Crohn e síndrome do intestino irritável.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento fotodinâmico ou diagnóstico de câncer ou condições não cancerosas na parte inferior do trato gastrointestinal, em que o dito tratamento ou diagnóstico compreende as etapas de:

(i) administrar a um paciente uma preparação de enema como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8;

(ii) opcionalmente, esperar por um período de tempo para o fotossensibilizante para alcançar uma concentração de tecido eficaz no local desejado; e

(iii) fotoativar o fotossensibilizante.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que antes da etapa (a) a parte inferior do sistema gastrointestinal do dito paciente é evacuada, de preferência mediante o uso de um enema de limpeza ou um laxante.

15. Preparação de enema de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 14, caracterizado pelo fato de que ainda compreende um agente anticâncer ou um agente não fotossensibilizante, de preferência um antibiótico, um agente de contraste de raios X ou um agente de contraste para MRI.

16. Kit ou Embalagem, caracterizado pelo fato de que contém uma preparação de enema como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e separadamente uma composição oral compreendendo um segundo fotossensibilizante, que é 5-ALA, ou um precursor ou derivado deste.

17. Invenção, em quaisquer formas de suas concretizações ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, de produto, ou de processo, ou uso, englobadas pela matéria inicialmente descrita, revelada, ou ilustrada no pedido de patente.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARAÇÃO DE ENEMA, USO DE UM FOTOSSENSIBILIZANTE, E KIT OU PACOTE"**.

A presente invenção refere-se aos métodos melhorados de tratamento fotodinâmico e de diagnóstico de câncer e condições não cancerosas, e em particular para as preparações de enema melhoradas para uso em tais métodos, as ditas preparações de enema compreendendo um fotossensibilizante que é o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ou um precursor ou derivado deste, por exemplo, um éster de 5-ALA. Tais preparações podem ainda compreender um ou mais agentes de intensificação da viscosidade, agentes mucoadesivos ou mucolíticos, intensificadores de penetração ou agentes quelantes. Os métodos e preparações aqui descritas são particularmente adequados para uso em métodos fotodinâmicos de tratamento e/ou diagnóstico de câncer e condições não cancerosas no cólon e/ou reto.