



No. 11-179486-00000-0000

Fecha: 2011-12-27 17:33:58

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 132

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO Composiciones solidas que
comprenden Acido S-Aminolevulinico

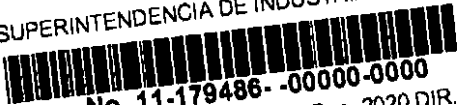
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL PCT/EP2010/
003531

71. SOLICITANTE Photocure ASA

DOMICILIO Oslo, Noruega

74. APODERADO JUAN CARLOS URIBE

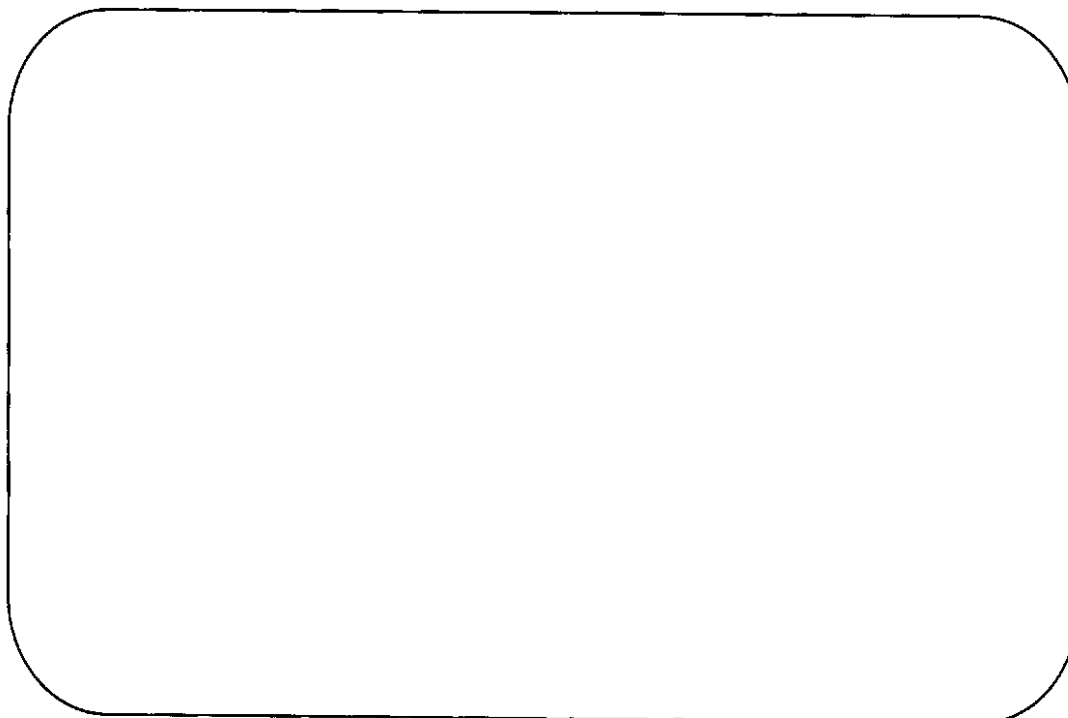
22. BOGOTÁ, D.C., 27 de Diciembre, 2011

PETITORIO			
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-179486-00000-0000 Fecha: 2011-12-27 17:33:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 132	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE		IDENTIFICACIÓN	
Nombre: PHOTOCURE ASA Dirección: HOFFSVEIEN 48, N-0377 OSLO, NORUEGA Nacionalidad o Domicilio: OSLO, NORUEGA Lugar de Constitución: OSLO, NORUEGA Teléfono: Fax: Cúal E-mail: Número		☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN	
Nombre: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO Dirección: CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA Teléfono: 6019660 Fax: 6114209 E-mail: tum@tumnet.com		☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal Número 79.159.313 TP 54.493	
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____			
4 INVENTOR (ES) (72)		Nombre: Dirección: Nacionalidad o Domicilio: VER HOJA ANEXA	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2010/003531</u> Fecha <u>11-06-2010</u> Publicación internacional No. <u>WO 2010/142456 A1</u> Fecha <u>16-12-2010</u>			
6 Título (54) <u>COMPOSICIONES SOLIDAS QUE COMPRENDEN ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO</u> _____ _____			
7 Clasificación internacional (51) <u>A61K 9/58 (2006.01) A61K 31/45 45 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01) A61P 11/02(2006.01)</u>			
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO		(33) País de Origen	(32) Fecha
		EP (EUROPA)	11-06-2009
9 Comprobante de pago No. _____ Fecha _____			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12. 2 EJEMPLARES
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL PCT/ISA/237

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

FIRMA

C.C. 79.159.313

TP 54.493

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

INVENTORES

- a) **HELLAND, Oddveig Sellaeg.** Kvernfareet 18, NO-0383 Oslo, Noruega
- b) **STENSRUD, Gry.** Skogveien 75, N-1484 Nittedal, Noruega
- c) **KLEM, Bjorn.** Fredriksborgveien 50B, NO-0286 Oslo, Noruega
- d) **BRAENDEN, Jon Erik.** Kjelsasveien 95C, NO-0491 Oslo, Noruega
- e) **GODAL, Aslak.** Gaustadveien 77, NO-0372 Oslo, Noruega
- f) **KLAVENESS, Jo.** Midtaasen 5, NO-1166 Oslo, Noruega

COMPOSICIONES SOLIDAS QUE COMPRENDEN ACIDO 5-AMINOLEVULINICO**Campo de la Invención**

Esta invención se refiere a composiciones sólidas y
5 a productos farmacéuticos sólidos para su uso en los métodos
de diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones
precancerosas y no cancerosas en la parte inferior del
sistema gastrointestinal. Las composiciones farmacéuticas
sólidas y los productos farmacéuticos sólidos, comprenden un
10 ingrediente activo que es el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)
o un precursor o derivado de 5-ALA o las sales de los mismos
farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere además
a métodos de diagnóstico fotodinámico del cáncer, de
afecciones precancerosas y no cancerosas del tracto
15 gastrointestinal inferior, en donde se utilizan las
composiciones farmacéuticas y los productos farmacéuticos
sólidos.

Antecedentes de la Invención

El diagnóstico fotodinámico (PDD, por sus siglas en
20 inglés) es una técnica relativamente nueva para el
diagnóstico de las lesiones precancerosas, y las enfermedades
del cáncer y no cancerosas. El PDD involucra la
administración de un fotosensibilizador o un precursor del
mismo para un área de interés. El fotosensibilizador o
25 precursor del mismo es recibido en las células, en donde un
precursor de un fotosensibilizador es convertido en un
fotosensibilizador. Durante la exposición del área de interés
a la luz, el fotosensibilizador es excitado y exhibe en
respuesta una fluorescencia que es detectada. El
30 fotosensibilizador se acumula preferentemente en el tejido

metabólicamente activo, tal como el tejido inflamado o neoplásico; por consiguiente, tal tejido puede ser distinguido del tejido sano. Los mecanismos todavía no son totalmente entendidos, pero los estudios sugieren que la
5 acumulación no se debe a la absorción selectiva por las células cancerosas. En lugar de esto, existen niveles semejantes de absorción en todos los tipos de células, pero los procesos de conversión y eliminación son diferentes en las células metabólicamente activas, tales como el tejido
10 neoplásico, conduciendo a un gradiente de concentración por ejemplo entre el tejido inflamado/neoplásico y el tejido normal.

Varios fotosensibilizadores y precursores de los fotosensibilizadores ya son conocidos y se describen en la
15 literatura. El ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y ciertos derivados del mismo, por ejemplo los ésteres del 5-ALA, son precursores de los fotosensibilizadores y una vez que son absorbidos en las células, son convertidos en protoporfirinas, tales como protoporfirina IX (PpIX).
20 Comúnmente, un producto farmacéutico, Hexvix® desarrollado por Photocure ASA (Oslo, Noruega), el cual comprende el éster hexílico del 5-ALA, está en uso clínico para el PDD del cáncer de vejiga y las lesiones precancerosas. En el procedimiento de PDD, Hexvix® es instalado en la vejiga en la
25 forma de una solución acuosa que es preparada recientemente sobre el sitio a partir de un polvo liofilizado del éster hexílico del 5-ALA y un medio de disolución. Esto se debe a la estabilidad limitada del 5-ALA y los ésteres del 5-ALA en un medio acuoso que limita la duración en almacenamiento de
30 los productos farmacéuticos que contienen agua, en los cuales

los mismos están presentes.

Se han adoptado un número de diferentes estrategias para intentar resolver este problema. Por ejemplo, Metvix® por Galderma S.A., una emulsión de aceite en agua (crema) para el tratamiento fotodinámico de la queratosis actínica y el carcinoma de las células basales, es almacenado en condiciones frías. Levulan Kerastick® desarrollado por DUSA Pharmaceuticals, un producto para el tratamiento fotodinámico de las enfermedades de la piel que contiene 5-ALA, es vendido como un sistema de 2 compartimientos que comprende un compartimiento con el 5-ALA secado por congelamiento y una solución del 5-ALA es preparada a partir del sistema de 2 compartimientos inmediatamente antes de la aplicación.

Los métodos, sin embargo, tienen desventajas. Por ejemplo, no siempre es conveniente transportar y almacenar medicinas en condiciones frías. Además, también es preferible generalmente proporcionar composiciones farmacéuticas en una forma lista para su uso porque esto es más conveniente para los especialistas médicos y para el personal médico. La provisión de formas listas para su uso hace posible que las composiciones sean preparadas con una concentración confiable y exacta. Esto es particularmente importante en el tratamiento y diagnóstico de la mayoría de las enfermedades incluyendo el cáncer en donde puede ser crítico que la dosificación correcta y eficiente de la sustancia terapéutica o de diagnóstico sea administrada.

US 2003/125388 describe un método alternativo para proporcionar formulaciones del 5-ALA estables en donde el 5-ALA o un derivado del mismo es disuelto o dispersado en un líquido no acuoso que tiene una constante dieléctrica de

menos de 80 a 25 °C y en donde el líquido estabiliza el 5-ALA o un derivado del mismo. Se tiene la hipótesis que de que el uso del líquido no acuoso facilita la formación de la forma de enol del 5-ALA que entonces previene su degradación. Se
5 piensa que no se muestra ningún dato de estabilidad. Los ejemplos de los líquidos no acuosos adecuados mencionados en US 2003/125388 incluyen el glicerol y sus mono, di y tri-ésteres con los ácidos carboxílicos de C₁-C₂₀, propilen glicol, alcoholes, éteres, ésteres, poli (alquilen glicoles),
10 fosfolípidos, DMSO, N-vinilpirrolidona y N-N-dimetil acetamida. Esta composición puede formar parte de un kit para uso terapéutico o de diagnóstico. La otra parte del kit es una composición que comprende agua. En este caso, las dos partes del kit son mezcladas previo a su uso. El método en US
15 2003/125388 padece por lo tanto de la misma desventaja que Levulan Kerastick® en que generalmente es indeseable proporcionar sustancias farmacéuticas en una forma que requiere que el especialista médico formule el producto farmacéutico que es administrado actualmente.

20 La parte inferior del tracto gastrointestinal, en particular el colon y el recto, pueden estar asociados con un número de enfermedades serias y amenazantes de la vida semejantes a la colitis, cáncer colorrectal, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino irritable y varias
25 infecciones locales. La enfermedad potencialmente más seria de éstas es el cáncer colorrectal. Los métodos de diagnóstico comunes para el cáncer colorrectal incluyen la verificación de los síntomas clínicos semejantes a la sangre en las evacuaciones, el dolor abdominal inferior o la pérdida de
30 peso, colonoscopia y los métodos de formación de imágenes a

base de rayos X. El pronóstico de los pacientes de cáncer colorrectal depende, como la mayoría de las otras formas del cáncer, de la etapa de la enfermedad en el tiempo del diagnóstico y especialmente de que si el paciente ha
5 desarrollado metástasis distante. Existen varios fármacos terapéuticos en uso clínico en nuestros días para el tratamiento del cáncer colorrectal, sin embargo, los fármacos comunes tienen sus limitaciones clínicas y por lo tanto subsiste una necesidad médica de regímenes terapéuticos
10 adicionales y métodos alternativos de diagnóstico inicial.

B. Mayinger et al., en Endoscopy 40, 106-109, 2009 describe un estudio clínico sobre la detección de las condiciones pre-malignas en el colon por endoscopia por fluorescencia utilizando enemas que comprenden el éster
15 hexílico del 5-ALA disuelto en una solución salina amortiguada con fosfato estéril. Los autores muestran que el uso del PDD detecta 28 % más pólipos que cuando se utiliza la formación de imágenes endoscópicas con luz blanca.

E. Endlicher et al., en Gastrointestinal Endoscopy
20 60(3), 449-454, 2004 han utilizado el 5-ALA y los diversos ésteres del 5-ALA, es decir el éster metílico, éster bencílico y éster hexílico para la detección de las lesiones displásicas por fluorescencia en los modelos de rata con colitis crónica. El 5-ALA y los derivados del éster del 5-ALA
25 fueron soluciones estériles que fueron administradas como sondas locales. La sensibilidad y la especificidad en estos experimentos dependió de la elección del éster. Con el éster hexílico del 5-ALA, por ejemplo, la sensibilidad fue del 60 % con una especificidad del 51 %.

30 Los enemas mencionados anteriormente y las sondas

administradas localmente tienen varias desventajas cuando se utilizan para el diagnóstico de las condiciones en la parte inferior del sistema gastrointestinal. Esto se refiere a su estabilidad de la duración en almacenamiento y la forma de administración. Tanto la administración local de las sondas así como la administración de los enemas requiere la presencia de personal al cuidado de la salud tales como enfermeras y/o médicos durante la administración y, en el caso del enema, también durante la incubación. Además, el uso del 5-ALA y el éster del 5-ALA como precursores en el PDD requiere su conversión en un fotosensibilizador, es decir protoporfirinas, el cual no es un proceso inmediato. Por consiguiente, existe un retardo en la forma de un periodo de incubación entre la administración de tal precursor y la excitación por la luz y por consiguiente el diagnóstico. Para obtener los mejores resultados del diagnóstico, el enema o la sonda administrada localmente deben estar en contacto con las paredes del colon durante tal periodo de incubación y puede no ser posible para algunos pacientes que mantengan un enema dentro de su colon durante tal periodo.

Por consiguiente, existe una necesidad de formulaciones alternativas del 5-ALA y ésteres del 5-ALA y por consiguiente de los productos farmacéuticos que contienen el 5-ALA y el éster del 5-ALA para su uso en el PDD de la parte inferior del tracto gastrointestinal, en particular el colon y el recto.

En WO 2009/074811, se describen productos farmacéuticos sólidos para su uso en el PDD de la parte inferior del tracto gastrointestinal, en particular el colon y el recto. Los productos farmacéuticos sólidos pueden ser

para administración oral o pueden estar en la forma de supositorios. Los productos farmacéuticos sólidos orales pueden estar en la forma de cápsulas, pelotillas, polvos, tabletas, gránulos, píldoras o mini-tabletas, las mini-tabletas, polvos, gránulos o pelotillas pueden ser provistos además dentro de una cápsula o comprimidos en una tableta.

Se han encontrado ahora sorprendentemente nuevas formulaciones sólidas y formulaciones sólidas alternativas que comprenden 5-ALA o un derivado del mismo (por ejemplo, un éster del 5-ALA) para su uso en el PDD de la parte inferior del tracto gastrointestinal, en particular el colon y el recto.

Las nuevas formulaciones sólidas tienen estabilidad a temperatura ambiente, son - comparado con el enema y las sondas locales - más fáciles de manejar para el personal dedicado al cuidado de la salud y proporcionan más conveniencia para los pacientes. Los mismos pueden ser suministrados adicionalmente de manera facilitada a la parte inferior del sistema gastrointestinal, especialmente a la parte más baja del intestino delgado, el colon completo y el recto. Por consiguiente, los mismos superan las desventajas mencionadas anteriormente del arte previo y son capaces de proporcionar una concentración efectiva del 5-ALA o los derivados del mismo en el sitio propuesto, es decir en la parte inferior del tracto gastrointestinal y, lo que es importante, también pueden proporcionar una distribución substancialmente homogénea (es decir uniforme) del 5-ALA o un derivado del mismo (por ejemplo un éster del 5-ALA) en el sitio propuesto.

Por consiguiente, visto desde un primer aspecto, la

invención proporciona un producto farmacéutico sólido para su uso en diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior que comprende:

- 5 a) un ingrediente activo seleccionado del 5-ALA, un precursor del 5-ALA o un derivado de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;
- b) uno o más triglicéridos; y
- c) uno o más emulsionadores.

10 El término "sólido" se refiere al estado físico del producto farmacéutico, es decir cuando es un sólido, en lugar de un líquido o gas. Los líquidos, dispersiones y soluciones por lo tanto no están abarcados por este término. Además, los semi-sólidos tales como los geles, ungüentos, pastas y cremas

15 no son de ninguna manera abarcados por este término. Los ejemplos representativos de los productos farmacéuticos sólidos que son abarcados por la invención incluyen cápsulas, tabletas, pelotillas, gránulos, polvo y supositorios.

 El término "producto farmacéutico" se refiere a una

20 entidad que es administrada realmente a un sujeto, por ejemplo un animal humano o no humano.

 El término "afección precancerosa" denota una enfermedad, síndrome, o descubrimiento de que, si se deja sin tratar, puede conducir al cáncer. El mismo es un estado

25 generalizado asociado con un riesgo de cáncer incrementado significativamente. Una afección precancerosa puede manifestarse por ejemplo por sí misma por la proliferación extensa/anormal de las células, por ejemplo hiperplasia y neoplasia.

30 El término "afecciones no cancerosas" incluye las

condiciones de la enfermedad semejantes a la colitis, enfermedad de Crohn, enfermedad de intestino irritable y otras infecciones virales, bacterianas o fungosas o la inflamación localizada en el tracto gastrointestinal inferior.

El término "ingrediente activo" denota el 5-ALA y las sales del mismo farmacéuticamente aceptables, los precursores del 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y los derivados del 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

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

El término "precursor del 5-ALA" denota los compuestos que son convertidos metabólicamente al 5-ALA y por consiguiente son esencialmente equivalentes al mismo. Por consiguiente, el término "precursor del 5-ALA" cubre precursores biológicos para la protoporfirina en la ruta metabólica para la biosíntesis del grupo hemo.

El término "derivado de 5-ALA" incluye el 5-ALA modificado químicamente, por ejemplo los ésteres.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" denota una sal que es adecuada para ser utilizada en el producto farmacéutico sólido y que satisface los requerimientos relacionados por ejemplo con la seguridad, la biodisponibilidad y la tolerabilidad (véase por ejemplo P. H. Stahl et al. (eds) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002).

Los productos farmacéuticos de la invención son sólidos cuando se administran a un sujeto, por ejemplo un animal humano o un animal no humano. Los productos

farmacéuticos sólidos preferidos de la invención son sólidos a una temperatura de al menos 18 °C, más preferentemente a una temperatura de al menos de 25 °C, todavía más preferentemente a una temperatura de al menos 30 °C.

5 Si el producto farmacéutico sólido no está en la forma de un supositorio, tales productos farmacéuticos sólidos de la invención son aún más preferentemente sólidos a una temperatura de al menos 40 °C.

Si el producto farmacéutico sólido está en la forma
10 de un supositorio, tales productos farmacéuticos sólidos de la invención son aún más preferentemente un sólido a temperatura ambiente y se fundirán/disolverán a la temperatura corporal del sujeto, es decir el animal humano o no humano al cual los mismos son administrados.

15 En una modalidad preferida, los productos farmacéuticos sólidos de acuerdo con la invención son para su uso en el diagnóstico fotodinámico del cáncer y afecciones precancerosas en el tacto gastrointestinal inferior, preferentemente en el colon y el recto.

20 El uso del 5-ALA y los derivados del mismo, por ejemplo los ésteres del 5-ALA en PDT y PDD es bien conocido en la literatura científica y de patentes, véase, por ejemplo WO 96/28412, WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120, WO 2003/041673 y US 6,034,267, los
25 contenidos de los cuales son incorporadas aquí para referencia. La totalidad de tales derivados del 5-ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para su uso en los métodos aquí descritos.

La síntesis del 5-ALA ya es conocida en el arte.
30 Además, el 5-ALA y las sales del mismo farmacéuticamente

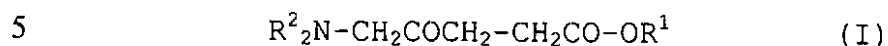
aceptables están disponibles comercialmente, por ejemplo de Sigma Aldrich.

Los derivados del 5-ALA útiles de acuerdo con la invención pueden ser cualquier derivado de 5-ALA capaz de
5 formar protoporfirinas, por ejemplo PpIX o derivados de PpIX *in vivo*. Típicamente, tales derivados serán un precursor de PpIX o de un derivado de PpIX, por ejemplo un éster de PpIX en la ruta biosintética para el grupo hemo y que por lo tanto son capaces de inducir una acumulación de PpIX después de la
10 administración *in vivo*. Los precursores adecuados de PpIX o los derivados de PpIX incluyen los profármacos de 5-ALA que podrían ser capaces de formar 5-ALA *in vivo* como un producto intermedio en la biosíntesis de PpIX o que pueden ser convertidos, por ejemplo enzimáticamente, a las porfirinas
15 sin formar 5-ALA como un producto intermedio. Los ésteres del 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables están entre los compuestos preferidos para su uso en la invención descrita aquí.

Los ésteres de 5-ALA que están opcionalmente N-
20 substituidos son preferidos para su uso en la invención. Estos compuestos en los cuales el grupo 5-amino no está substituido, es decir los ésteres de 5-ALA, son particularmente preferidos. Tales compuestos generalmente ya son conocidos y descritos en la literatura véase, por
25 ejemplo, WO 96/28412 y WO 02/10120 a favor de Photocure ASA, los contenidos de las cuales son incorporadas aquí para referencia.

Los ésteres de 5-ALA con alcanoles substituidos o no substituidos, es decir ésteres de alquilo y ésteres de
30 alquilo substituidos, y las sales de los mismos

farmacéuticamente aceptables, son los derivados especialmente preferidos de 5-ALA para su uso en la invención. Los ejemplos de tales compuestos incluyen aquellos de la fórmula general I y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables:



en donde

R^1 representa un grupo alquilo substituido o no substituido; y

R^2 cada uno representan independientemente un átomo
10 de hidrógeno o un grupo R^1 .

Cuando se utilice aquí, el término "alquilo", a menos que se establezca de otra manera, incluye cualquier grupo de hidrocarburos alifáticos saturados o insaturados, ramificados o de cadena recta, cíclicos, de cadena corta o
15 larga. Los grupos alquilo insaturados pueden ser mono o poli-insaturados e incluyen grupos tanto alquenilo como alquinilo. A menos que se establezca de otra manera, tales grupos alquilo pueden contener hasta 40 átomos de carbono. Sin embargo, los grupos alquilos que contienen hasta 30 átomos de
20 carbono, preferentemente hasta 10, particularmente de manera preferente hasta 8, especialmente de manera preferente hasta 6 átomos de carbono son preferidos.

En los compuestos de la fórmula I, los grupos R^1 son grupos alquilo substituidos o no substituidos. Si R^1 es
25 un grupo alquilo substituido, uno o más substituyentes están ya sea fijados al grupo alquilo y/o interrumpen el grupo alquilo. Los substituyentes adecuados que están fijados al grupo alquilo son aquellos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, aciloxi, alcoxicarboniloxi, amino, arilo, nitro, oxo, fluoro,
30 $-SR_3$, $-NR^3_2$ y PR^3_2 , en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un

grupo alquilo de C₁₋₆. Los sustituyentes adecuados que interrumpen el grupo alquilo son aquellos seleccionados de -O-, -NR₃-, -S- o -PR₃.

En una modalidad preferida, R¹ es un grupo alquilo
5 sustituido con uno o más sustituyentes arilo, es decir grupos arilo, preferentemente sustituidos con un grupo arilo.

Cuando se utilice aquí, el término "grupo arilo" denota un grupo aromático que puede contener o puede no
10 contener heteroátomos semejantes al nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos arilo que no contienen heteroátomos son preferidos. Los grupos arilo preferidos comprenden hasta 20 átomos de carbono, más preferentemente hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo, 10 o 6 átomos de carbono. Las
15 modalidades preferidas de los grupos arilo son fenilo y naftilo, especialmente fenilo. Además, el grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más, más preferentemente uno o dos, sustituyentes. Preferentemente, el grupo arilo está sustituido en las posiciones meta o
20 para, aún más preferentemente en la posición para. Los sustituyentes adecuados incluyen halo alquilo, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi, preferentemente grupos alcoxi que contienen 1 a 6 átomos de carbono, halo, por ejemplo yodo, bromo, cloro o fluoro, preferentemente cloro y fluoro, nitro
25 y alquilo de C₁₋₆, preferentemente alquilo de C₁₋₄. Los grupos alquilo de C₁₋₆ preferidos incluyen metilo, isopropilo y t-butilo, particularmente metilo. Los sustituyentes arilo preferidos particularmente son cloro y nitro. Sin embargo, todavía más preferentemente el grupo arilo no está
30 sustituido.

Se prefieren como tales grupos arilo R^1 substituidos con arilo, el bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-[t-butil]bencilo; 4-[trifluorometil]bencilo, 4-metoxibencilo, 5 3,4-[di-cloro]bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2-feniletilo, 4-fenilbutilo, 3-piridinil-metilo, 4-difenil-metilo y bencil-5-[(1-acetiloxietoxi)-carbonilo]. Son más 10 preferidos los grupos R^1 tales como bencilo, 4-isopropilbencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo y 4-clorobencilo. Se prefiere aún más el bencilo.

Si R^1 es un grupo alquilo substituido, uno o más substituyentes oxo son preferidos. Preferentemente, tales 15 grupos son grupos alquilo de C_{4-12} de cadena recta que están substituidos por uno o más grupos oxo, preferentemente por uno a cinco grupos oxo. Los grupos oxo preferentemente están presentes en el grupo alquilo substituido en un orden alternativo, es decir conduciendo a substituyentes de 20 polietilen glicol cortos. Los ejemplos preferidos de tales grupos incluyen el 3,6-dioxa-1-octilo y 3,6,9-trioxa-1-decilo.

Si R^1 es un grupo alquilo no substituido, los grupos R^1 que son grupos alquilo de cadena recta o 25 ramificada, saturados, son preferidos. Si R^1 es un grupo alquilo de cadena recta, saturado, se prefiere el grupo alquilo de cadena recta de C_{1-10} . Los ejemplos representativos de los grupos alquilo de cadena recta adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n- 30 octilo. Se prefieren particularmente los grupos alquilo de

cadena recta de C₁₋₆, se prefiere aún más particularmente el metilo y n-hexilo. Si R¹ es un grupo alquilo ramificado saturado, tales grupos alquilo ramificados consisten preferentemente de un soporte de 4 a 8, preferentemente 5 a 8
5 átomos de carbono de cadena recta y el soporte está ramificado por uno o más grupos alquilo de C₁₋₆, preferentemente grupos alquilo de C₁₋₂. Los ejemplos de tales grupos alquilo ramificados, saturados, incluyen 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 3,3-dimetil-1-
10 butilo.

En los compuestos de la fórmula I, cada R² representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R¹. Son preferidos particularmente para su uso en la invención aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales
15 al menos un R² representa un átomo de hidrógeno. En los compuestos especialmente preferidos cada R² representa un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, los compuestos de la fórmula I y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables son
20 utilizados en el producto farmacéutico sólido de la invención, en donde R¹ es metilo o hexilo, más preferentemente n-hexilo y ambos R² representan hidrógeno, es decir éster metílico de 5-ALA, éster hexílico de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables,
25 preferentemente las sales de HCl. El compuesto preferido para su uso en el producto farmacéutico sólido de la invención es el éster hexílico de 5-ALA y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente la sal de HCl o las sales de ácido sulfónico o las sales de los derivados de
30 ácido sulfónico.

Los ésteres de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables para su uso en la invención pueden ser preparados por cualquier procedimiento convencional disponible en el arte, por ejemplo como se describe en WO 96/28412 y WO 02/10120. Brevemente, los ésteres de 5-ALA pueden ser preparados por la reacción del 5-ALA con el alcohol apropiado en la presencia de un catalizador, por ejemplo un ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables de los ésteres de 5-ALA pueden ser preparadas como se describió anteriormente por la reacción de una sal de 5-ALA farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el clorhidrato de 5-ALA con el alcohol apropiado. Alternativamente, los compuestos para su uso en la invención semejantes al éster metílico de 5-ALA o el éster hexílico de 5-ALA pueden estar disponibles comercialmente, por ejemplo a partir de Photocure ASA, Noruega.

Los ésteres de 5-ALA para su uso en la invención pueden estar en la forma de una amina libre, por ejemplo $-NH_2$, $-NHR^2$ o $-NR^2R^2$ o preferentemente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales preferentemente son sales de adición ácida con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfónico y los derivados del ácido sulfónico, estos últimos son descritos en WO 2005/092838 a favor de Photocure ASA, el contenido completo de la cual es incorporado aquí para referencia. Un ácido preferido es el ácido clorhídrico, HCl, el ácido sulfónico y los derivados del ácido sulfónico. Los procedimientos para la formación de la sal son convencionales en el arte.

Por consiguiente, una modalidad preferida de la invención es un producto farmacéutico sólido para su uso en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior que comprende

a) un derivado de 5-ALA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, preferentemente un éster de 5-ALA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

b) uno o más triglicéridos; y

10 c) uno o más emulsionadores.

En una modalidad preferida, el éster de 5-ALA es un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^1 representa un grupo alquilo no substituido, preferentemente un grupo alquilo ramificado o de cadena recta, saturado, no substituido, más

15 preferentemente un grupo alquilo de C_{1-10} , de cadena recta, saturado, no substituido. Más preferentemente, el éster de 5-ALA es el éster hexílico de 5-ALA y en una modalidad preferida adicional, la sal farmacéuticamente aceptable de un

20 éster hexílico de 5-ALA es la sal de HCl o una sal de ácido sulfónico o una sal de un derivado de ácido sulfónico, tal como mesilato, tosilato o napsilato.

Los compuestos descritos aquí anteriormente pueden ser utilizados para la manufactura del producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención de cualquier manera

25 convencional. La concentración deseada de 5-ALA o un derivado de 5-ALA o un precursor de 5-ALA, en los productos farmacéuticos de la invención variará dependiendo de varios factores incluyendo la naturaleza del compuesto, la

30 naturaleza y la forma del producto en el cual este es

presentado y el sitio y modo propuestos de administración. Sin embargo, generalmente la concentración de 5-ALA o un derivado de 5-ALA o un precursor de 5-ALA o las sales del mismo farmacéuticamente aceptables, convenientemente está en
5 el intervalo de 1 hasta 50 %, preferentemente 1 hasta 40 %, por ejemplo 2 hasta 35 %, más preferentemente 5 hasta 30 % en peso del peso total de la suma de los ingredientes a) más b) más c).

Los productos farmacéuticos sólidos de acuerdo con
10 la invención comprenden uno o más triglicéridos, es decir triacilgliceroles. El triglicérido está comprendido de una molécula de glicerol y 3 moléculas de ácido graso. Los 3 ácidos grasos pueden ser ácidos grasos idénticos o diferentes.

15 Los triglicéridos pueden ser sólidos o líquidos a temperatura ambiente, es decir a temperaturas de aproximadamente 18 °C hasta aproximadamente 25 °C. Los triglicéridos sólidos son denotados comúnmente como grasosos, mientras que los triglicéridos líquidos son denotados
20 comúnmente como aceitosos. Si se utilizan triglicéridos sólidos, los triglicéridos sólidos tienen preferentemente un punto de fusión abajo de, o a la temperatura corporal del animal humano o no humano al cual es administrado el producto farmacéutico sólido. En una modalidad preferida, el producto
25 farmacéutico sólido es administrado a un ser humano y el punto de fusión de un triglicérido sólido comprendido en el producto farmacéutico está entre aproximadamente 26 °C y 37 °C.

Los triglicéridos pueden ser de origen sintético,
30 sintético o de origen animal y/o vegetal. Los triglicéridos

pueden ser triglicéridos puros/aislados o una parte de una mezcla, tal como una mezcla de triglicéridos, monoglicéridos y/o diglicéridos y/o ácidos grasos libres y/o lípidos no saponificables. Tales mezclas típicamente son encontradas en
5 los aceites comestibles de origen animal y/o vegetal. Si los triglicéridos son parte de una mezcla, los mismos constituyen preferentemente la mayor parte de la mezcla. En lo que sigue, tales mezclas son denotadas como "triglicéridos".

Puesto que los triglicéridos son utilizados en el
10 producto farmacéutico de acuerdo con la invención, que serán utilizados en un animal humano o un animal no humano, los mismos necesitan ser de grado farmacéutico y satisfacer los requerimientos y estándares de tales productos con respecto a la aceptación fisiológica, tolerabilidad y seguridad.

15 Además, los triglicéridos deben ser compuestos inertes, es decir compuestos que no reaccionen con el ingrediente activo a) o que no promuevan la degradación del ingrediente activo.

El término "uno o más triglicéridos" significa que
20 el producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención contiene un triglicérido o varios triglicéridos diferentes. A manera de ejemplo, el producto farmacéutico sólido puede contener tricaprílina (triglicérido de ácido caprílico) o tricaprílina y un triglicérido caprílico/cáprico. Además, a
25 manera de ejemplo, el producto farmacéutico sólido puede contener aceite de soya, que es una mezcla de triglicéridos de ácido alfa-linolénico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido esteárico, y ácido palmítico.

Los triglicéridos preferidos son seleccionados de
30 los aceites comestibles de origen animal y/o vegetal y/o las

fracciones de los mismos, tales como el aceite de soya, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de almendras, aceite de cártamo, aceite de cacahuate, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de ricino, aceite de pino, aceite de jojoba, manteca de cacao, y oleína de palma. Los ejemplos adicionales de los triglicéridos preferidos son la manteca de illipé, manteca de karité, manteca de cacao, grasa de kokom, manteca salada y otros aceites naturales o fracciones de los mismos. Otros ejemplos de los triglicéridos preferidos incluyen triglicéridos hidrogenados o parcialmente hidrogenados seleccionados de aceite de soya, aceite de colza, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de coco, total o parcialmente hidrogenados, y fracciones de los mismos. Los triglicéridos también pueden ser sintéticos o semi-sintéticos, tales como los triglicéridos de cadena intermedia (MCT, por sus siglas en inglés).

En una modalidad preferida, el triglicérido es un triglicérido de glicerol y 3 ácidos grasos de C_2-C_{22} idénticos o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos de C_4-C_{18} idénticos o diferentes, aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C_6-C_{18} idénticos o diferentes y aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C_6-C_{12} idénticos o diferentes. En una modalidad más preferida, el triglicérido es un triglicérido de glicerol y 3 ácidos grasos de C_2-C_{22} idénticos, más preferentemente 3 ácidos grasos de C_4-C_{18} idénticos, aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C_6-C_{18} idénticos y todavía más preferentemente 3 ácidos grasos de C_6-C_{12} idénticos.

Los triglicéridos sólidos más preferidos son

manteca de cacao, sebo, grasa endurecida, coco-glicéridos
hidrogenados, aceite de palma hidrogenado, triestearina,
tripalmitina y trimiristina. Tales triglicéridos sólidos son
preferidos especialmente si el producto farmacéutico sólido
5 es un supositorio. Para los supositorios, los coco-glicéridos
hidrogenados, opcionalmente mezclados con ricinoleato de
glicerilo, por ejemplo aquellos comercializados bajo el
nombre "Witepsol®" y "Massa Estarinum®" son preferidos, más
preferentemente aquellos coco-glicéridos hidrogenados con un
10 valor de hidroxilo inferior y un punto de fusión entre 31 °C
y 38 °C, es decir Witepsol H 32, Witepsol H 35, Witepsol H 37
y Massa Estarinum® 299.

Los triglicéridos líquidos más preferidos son
tricaprilina, tricaproína, triheptanoína, triglicéridos
15 caprílicos/cápricos, triglicéridos
caprílicos/cápricos/linoleicos y triglicéridos
caprílicos/cápricos/succínicos, algunos de estos
triglicéridos líquidos son comercializados bajo el nombre
"Miglyol®", por ejemplo con el Miglyol 812 que es un
20 triglicérido caprílico/cáprico, Miglyol 818 que es un
triglicérido caprílico/cáprico/linoleico y Miglyol 808 que es
la tricaprilina. Un fabricante de tales triglicéridos es por
ejemplo Sasol, Witten, Alemania.

En general, la cantidad del triglicérido en el
25 producto farmacéutico de la invención es de 50 hasta 90 %,
más preferentemente 60 a 80 % en peso del peso total de la
suma de los ingredientes a) más b) más c).

Los triglicéridos utilizados en la invención pueden
ser preparados utilizando los procesos y procedimientos
30 estándares bien conocidos en el arte, y están disponibles

comercialmente de varios fabricantes tales como Sasol, Croda, Cognis, Gattefossé y otros.

Los productos farmacéuticos sólidos de acuerdo con la invención comprende opcionalmente uno o más
5 emulsionadores.

Un emulsionador, también conocido como un agente tensioactivo, un material activo superficialmente o emulgente es una sustancia que estabiliza una emulsión. Una amplia variedad de emulsionadores son utilizados para preparar las
10 emulsiones que pueden ser utilizadas en un producto farmacéutico.

El término "uno o más emulsionadores" significa que el producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención contiene un emulsionador o varios emulsionadores diferentes.

15 El emulsionador utilizado en el producto farmacéutico sólido de la invención puede ser sólido o líquido a temperatura ambiente, es decir a temperaturas de aproximadamente 18 °C hasta aproximadamente 25 °C.

En una modalidad preferida, los emulsionadores son
20 emulsionadores no iónicos.

Los emulsionadores no iónicos preferidos son seleccionados del grupo de glicéridos parciales de cadena corta, es decir ésteres de glicerol con ácidos grasos de cadena corta, por lo cual solamente una parte de los grupos
25 hidroxilo existentes son esterificados, es decir mono o diglicéridos o mezclas de mono o diglicéridos. Los glicéridos parciales preferidos son mono o diglicéridos o mezclas de mono y diglicéridos de ácidos grasos de C₆-C₁₀.

Todavía otros emulsionadores no iónicos preferidos
30 son los ésteres de glicerol con ácidos grasos y alfa-hidroxi

ácidos, por ejemplo el citrato-estearato de glicéridos, citrato/lactato/oleato/linoleato de glicéridos, cocoato/citrato/lactato de glicéridos e isoestearato de glicéridos.

5 Todavía otros emulsionadores no iónicos preferidos son los alcoholes grasos y/o los alcoholes grasos etoxilados semejantes al alcohol cetostearílico o el cetomacrogol.

 Todavía otros emulsionadores no iónicos preferidos son ácidos grasos etoxilados, semejantes al aceite de ricino
10 etoxilado.

 Todavía otros emulsionadores no iónicos preferidos son los ésteres de sorbitan y ácidos grasos etoxilados y no etoxilados, vendidos bajo el nombre registrado "Span" y "Tween", es decir polisorbatos, preferentemente monolaurato
15 de (polioxietileno)sorbitan, monopalmitato de (polioxietileno) sorbitan, monoestearato de (polioxietileno) sorbitan, monooleato de (polioxietileno) sorbitan, triestearato de (polioxietileno) sorbitan, o trioliato de (polioxietileno) sorbitan.

20 Todavía otros emulsionadores no iónicos preferidos son las lecitinas, por ejemplo la lecitina de la yema del huevo o la lecitina de soya o los fosfolípidos derivados de la lecitina, preferentemente fosfatidilcolina.

 Todavía otros emulsionadores no iónicos preferidos
25 son los compuestos a base de polietilen glicol semejantes al monoestearato de polietilen glicol 400.

 Todavía otros emulsionadores no iónicos preferidos son los glicéridos etoxilados, semejantes al glicérido de caprilocaproilo etoxilado o los productos obtenidos de la
30 reacción del polietilen glicol y los aceites naturales o

hidrogenados, tales como el aceite de semilla de palma, el aceite de semilla de palma hidrogenado, el aceite de ricino, el aceite de ricino hidrogenado, aceite de almendras, aceite de semilla de albaricoque y semejantes.

5 Estos últimos emulsionadores no iónicos son más preferidos y los ejemplos preferidos son el glicérido de lauroil macrogol-32, Gelucire® 44/14 (Gattefossé); glicérido de estearoil macrogol, Gelucire® 50/13 (Gattefossé); aceite de ricino PEG-50, Emalex C-50 (Nihon Emulsion); Emulgin® HRE
10 40 (Cognis); aceite de ricino hidrogenado PEG-45, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8, Labrasol® (Gattefossé); ya sea solos o mezclados con otros emulsionadores. En una modalidad preferida, varios Gelucire® son mezclados, tales como por ejemplo Gelucire® 44/14 con Gelucire® 50/02 (glicéridos
15 poliglicolizados saturados), o Gelucire® 33/01 (ésteres de glicerol de ácidos grados saturados de C8-C18).

Todavía otros emulsionadores no iónicos más preferidos son los poloxámeros, es decir los copolímeros de tribloques compuestos de una cadena hidrofóbica central de
20 polioxipropileno flanqueado por dos cadenas hidrofílicas de polioxietileno. Los poloxámeros también son conocidos por el nombre registrado Pluronic®. Los poloxámeros aún más preferidos son aquellos que son líquidos y tienen un pH abajo de 7, preferentemente abajo de 6 tales como Pluronic® L43,
25 HLB 7-12 y Pluronic® L44, HLB 12-18, ya sea solos o mezclados con otros emulsionadores, preferentemente otros poloxámeros tales como Pluronic® F68.

Si el ingrediente activo a) es un éster de alquilo de C₁-C₁₀ de 5-ALA o una sal del mismo farmacéuticamente
30 aceptable, preferentemente se utilizan los emulsionadores no

iónicos con valores del balance hidrofílico-lipofílico (valores HLB) elevados, aún más preferentemente con un valor de HLB de al menos 7, preferentemente con un valor HLB de al menos 12, más preferentemente con un valor de HLB de aproximadamente 12 - 18. Si más de un emulsionador es utilizado, también es posible utilizar un emulsionador con un valor de HLB abajo de 7 o arriba de 18, siempre que la mezcla resultante de emulsionadores tenga un valor de HLB de al menos 7 y preferentemente un valor de HLB de aproximadamente 12 - 18.

Generalmente, el emulsionador está presente en el producto farmacéutico sólido en una cantidad necesaria para promover la distribución uniforme del producto farmacéutico en el sitio de uso, por ejemplo en el colon o el recto. Adecuadamente, la cantidad del emulsionador es elegida en vista de la cantidad de los triglicéridos. Preferentemente, el emulsionador está presente en el producto farmacéutico de la invención en una cantidad de 0.5 hasta 50 %, preferentemente 1 a 35 %, más preferentemente 2 a 30 % en peso del peso total del producto farmacéutico sólido.

Los emulsionadores utilizados en la invención pueden ser preparados utilizando los procesos y procedimientos estándares bien conocidos en el arte, aunque muchos están disponibles comercialmente de varios fabricantes tales como Sasol, Croda, Cognis, Gattefossé, American Lecithin Company, BASF, Cytec y otros.

El producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención comprende

- d) opcionalmente uno o más mucoadhesivos
- e) opcionalmente uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables diferentes que b), y c);

f) opcionalmente uno o más agentes de penetración de la superficie; y

g) opcionalmente uno o más agentes quelantes.

5 El producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención comprende opcionalmente uno o más mucoadhesivos, es decir un mucoadhesivo o varios mucoadhesivos diferentes.

El término "mucoadhesivo" denota un compuesto que exhibe una afinidad hacia una superficie de la mucosa, es
10 decir para adherirse a esta superficie por medio de la formación de enlaces que generalmente son de naturaleza no covalente, ya sea si la aglutinación ocurre por medio de la interacción con la mucosa y/o las células subyacentes. En el contexto de la invención, la superficie de la mucosa es una
15 superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal inferior, en particular la mucosa del colon y el recto.

El mucoadhesivo que está presente opcionalmente en el producto farmacéutico sólido de la invención es preferentemente un compuesto mucoadhesivo que no es degradado
20 o metabolizado ni por las enzimas bacterianas ni por las bacterias presentes en el tracto gastrointestinal inferior, en particular en el colon y el recto.

Los mucoadhesivos que pueden ser utilizados en los productos farmacéuticos sólidos de la invención pueden ser
25 compuestos naturales o sintéticos, polianiónicos, policatiónicos o neutrales, solubles en agua o insolubles en agua, pero preferentemente son grandes, por ejemplo que tienen un peso molecular de 500 kDa hasta 3000 kDa, por ejemplo 1000 kDa hasta 2000 kDa, reticulados, insolubles en
30 agua, por ejemplo que contienen 0.05 % hasta 2 % del

reticulador por peso del polímero total, previo a cualquier hidratación, de los polímeros expansibles con agua capaces de formar enlaces de hidrógeno. Preferentemente tales compuestos mucoadhesivos tienen una fuerza mucoadhesiva mayor que 100, especialmente de manera preferible mayor que 120, particularmente mayor que 150, expresado como un porcentaje con relación a un estándar in vitro, cuando se evalúa de acuerdo con el método de Smart et al., 1984, J. Pharm. Pharmacol., 36, pp 295-299.

Los mucoadhesivos preferidos son seleccionados de los polisacáridos, preferentemente dextrano, pectina, amilopectina o agar; gomas, preferentemente goma de guar o goma de algarroba; sales de ácido algínico, preferentemente alginato de sodio o alginato de magnesio; poli(ácido acrílico) y copolímeros reticulados o no reticulados del poli(ácido acrílico) y derivados de poli(ácido acrílico) y derivados de poli(ácido acrílico) tales como las sales y los ésteres semejantes por ejemplo a un carbómero (carbopol).

Cuando están presentes, los mucoadhesivos pueden ser provistos convenientemente en un intervalo de concentración desde 0.05 hasta 50 %, preferentemente 0.1 hasta 25 %, por ejemplo 0.2 hasta 10 % en peso del peso total del producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención.

El producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son diferentes de los excipientes b), c) y el excipiente d) opcional. Tales uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales pueden ser seleccionados del grupo de antiadherentes, rellenos, aglutinantes, sabores, colores, mejoradores del

olor, agentes antifricción, lubricantes, desintegrantes, solventes o conservadores. El experto en el arte será capaz de seleccionar excipientes adecuados basados en, por ejemplo, la ruta de administración elegida. Los excipientes que pueden
5 ser utilizados en los productos farmacéuticos aquí descritos son listados en varios manuales (por ejemplo D. E. Bugay y W. P. Findlay (Eds) Pharmaceutical excipients (Marcel Dekker, New York, 1999), E-M Hoepfner, A. Reng y P. C. Schmidt (Eds) Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals,
10 Cosmetics and Related Areas (Edition Cantor, Munich, 2002) y H. P. Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (Edition Cantor Aulendorf, 1989)).

Si el producto farmacéutico sólido de acuerdo con
15 la invención comprende opcionalmente uno o más solventes farmacéuticamente aceptables, tales solventes pueden ser un ácido graso libre, un alcohol graso libre, una solución acuosa, por ejemplo un amortiguador, o agua. Sin embargo, se prefiere que el producto farmacéutico sólido de acuerdo con
20 la invención no contenga nada de agua, es decir que esté libre de agua. Por libre de agua, se entiende que nada de agua es agregada al producto farmacéutico sólido y que cualquier contenido de agua medible del producto se debe al agua posiblemente contenida en cualquiera de los ingredientes
25 a) - g).

El producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención comprende opcionalmente uno o más agentes auxiliares de la penetración superficial. Tales agentes pueden tener un efecto benéfico en la mejora del efecto
30 fotosensibilizador del 5-ALA, el derivado de 5-ALA o el

precursor de 5-ALA presente en los productos farmacéuticos de la invención.

Los agentes auxiliares de la penetración superficial, especialmente los sulfóxidos de dialquilo tales como el sulfóxido de dimetilo (DMSO, por sus siglas en inglés) pueden ser incluidos por lo tanto en los productos. El agente auxiliar de la penetración superficial puede ser cualquiera de los agentes auxiliares de penetración de la piel descritos en la literatura farmacéutica, por ejemplo quelantes (por ejemplo EDTA), agentes tensioactivos (por ejemplo dodecil sulfato de sodio), agentes no tensioactivos, sales biliares (desoxicolato de sodio), y ácidos grasos (por ejemplo ácido oleico). Los ejemplos de los agentes auxiliares de penetración de la superficie apropiados incluyen isopropanol, 1-[2-(deciltio)etil]-azaciclopentan-2-ona (HPE-101 disponible de Hisamitsu), DMSO y otros sulfóxidos de dialquilo, en particular sulfóxido de n-decilmetilo (NDMS, por sus siglas en inglés), dimetilsulfacetamida, demetilformamida (DMFA, por sus siglas en inglés), dimetilacetamida, miristato de isopropilo, alcohol oleílico y ácido oleico, varios derivados de pirrolidona (Woodford et al., J. Toxicol. Cut. & Ocular Technology, 1986, 5: 167-177) y Azone® (Stoughton et al., Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9: 725-744) o mezclas de los mismos.

El uso de glicoles tales como el propilen glicol como agentes auxiliares de la penetración de la superficie no es recomendable puesto que puede promover la degradación del ingrediente activo a) en el producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención.

El agente auxiliar de la penetración de la

superficie puede ser provisto convenientemente en un intervalo de concentración de 0.2 hasta 50 % en peso del peso total del producto farmacéutico en el cual el mismo está presente, por ejemplo aproximadamente 0.5 hasta 5 % en peso del peso total del producto farmacéutico sólido en el cual el mismo está presente.

El producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención comprende opcionalmente uno o más agentes quelantes. Tales agentes también pueden tener un efecto benéfico en la mejora del efecto fotosensibilizador del 5-ALA, el derivado de 5-ALA o el precursor de 5-ALA presente en los productos farmacéuticos de la invención.

Los agentes quelantes, por ejemplo, pueden ser incluidos para mejorar la acumulación de PpIX puesto que la quelación del hierro por el agente quelante previene su incorporación en PpIX para formar el grupo hemo por la acción de la enzima ferroquelatasa, por lo cual conduce a la acumulación de PpIX. El efecto fotosensibilizador por lo tanto es mejorado.

Los agentes quelantes adecuados que pueden ser incluidos en los ácidos aminopolicarboxílicos del producto farmacéutico sólido, tales como cualquiera de los agentes quelantes descritos en la literatura para la destoxificación del metal o para la quelación de los iones metálicos paramagnéticos en los agentes de contraste para la formación de imágenes por resonancia magnética. Se puede hacer una mención particular de EDTA, CDTA (ácido ciclohexano triamin tetracético), DTPA y DOTA y los derivados y los análogos de los mismos bien conocidos. EDTA y DTPA son preferidos particularmente. Otros agentes quelantes adecuados son la

desferrioxamina y sideróforos y los mismos pueden ser utilizados solos o en conjunción con los agentes quelantes de ácido aminopolicarboxílico tales como EDTA.

Algunos de los agentes quelantes mencionados
5 anteriormente también exhiben propiedades del agente auxiliar de la penetración de la superficie, por ejemplo EDTA.

Donde está presente, el agente quelante puede ser utilizado convenientemente a una concentración de 0.01 hasta 12 %, por ejemplo 0.1 hasta 10 % en peso del peso total del
10 producto farmacéutico sólido.

Los productos farmacéuticos sólidos de acuerdo con la invención son ya sea para administración oral o rectal, preferentemente para administración oral.

Para la administración rectal (inserción rectal),
15 el producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención es provisto preferentemente en la forma de un supositorio.

Preferentemente un producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención que está provisto en la forma de un supositorio (denotado aquí posteriormente como el
20 "supositorio de la invención") comprende como uno o más triglicéridos b) uno o más triglicéridos sólidos que tienen un punto de fusión abajo de, o a la temperatura corporal del animal humano o no humano al cual el supositorio es administrado. En una modalidad preferida, el supositorio es
25 administrado a un ser humano y el punto de fusión de uno o más triglicéridos sólidos están entre aproximadamente 26 °C y 37 °C. Los que son preferidos de tales triglicéridos sólidos son la manteca de cacao, el sebo, la grasa endurecida, los coco-glicéridos hidrogenados, más preferentemente los coco-glicéridos hidrogenados, por ejemplo aquellos comercializados
30

bajo el nombre "Witepsol®" y "Massa Estarinum®" (por ejemplo por Sasol), aún más preferentemente aquellos coco-glicéridos hidrogenados con un valor de hidroxilo bajo y un punto de fusión entre 31 °C y 38 °C, es decir Witepsol® H 32, 5 Witepsol® H 35, Witepsol® H 37 y Massa Estarinum® 299. Los triglicéridos sólidos que tienen un punto de fusión arriba de la temperatura corporal, por ejemplo, el aceite de palma hidrogenado, triestearina, tripalmitina o trimiristina, pueden ser utilizados en una mezcla con triglicéridos 10 líquidos o sólidos, siempre que el punto de fusión de la mezcla esté entre 26 °C y 37 °C.

Preferentemente, un producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención que está provisto en la forma de un supositorio (denotado aquí posteriormente como el 15 "supositorio de la invención") comprende como uno o más emulsionadores la lecitina, fosfatidilcolina, poloxámeros, alcoholes grasos etoxilados o los productos obtenidos de la reacción del polietilen glicol y los aceites naturales o hidrogenados.

20 El supositorio puede ser preparado por cualquier método convencional, por ejemplo por la compresión directa de los compuestos a) - c) y opcionalmente d) - h), por compresión después de granulación o por moldeo, por ejemplo por la fusión de uno o más triglicéridos sólidos, 25 mezclándolos con el ingrediente activo, uno o más emulsionadores y otros compuestos opcionales y el vertido de la mezcla en un molde de vaciado en donde el mismo se enfría y se endurece.

Si el producto farmacéutico sólido está en la forma 30 de un supositorio para administración rectal, el ingrediente

activo necesita ser liberado desde el supositorio en, o ligeramente abajo de la temperatura corporal del sujeto, por ejemplo el animal humano o no humano, al cual es administrado el supositorio. Por consiguiente, el producto farmacéutico sólido preferido que está en la forma de un supositorio, es sólido a una temperatura abajo de la temperatura corporal del sujeto al cual el mismo es administrado, más aún los mismos son sólidos a una temperatura de al menos 30 °C y se funden a una temperaturas arriba de, por ejemplo en el intervalo de 31 °C hasta aproximadamente 42 °C. Si el sujeto es un ser humano, los mismos preferentemente se funden en el intervalo de aproximadamente 31 °C hasta aproximadamente 37 °C.

Para administración oral, el producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención es provisto en una forma sólida convencional, por ejemplo como un polvo, gránulo, pelletilla, tableta o cápsula, por lo cual las cápsulas contienen los ingredientes a) - c) y los ingredientes opcionales d) - g) en la forma de un polvo, gránulos, pelletillas, mini-tabletas o como un semi-sólido o líquido.

En una modalidad preferida, un producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención el cual está provisto en la forma de una cápsula comprende como uno o más triglicéridos b) uno o más triglicéridos líquidos, seleccionados preferentemente de triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos de C₂-C₂₂ idénticos o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos de C₄-C₁₈ idénticos o diferentes, aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C₆-C₁₈ idénticos o diferentes y aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C₆-C₁₂ idénticos o diferentes, más preferentemente tricaprilina, tricaproína, triheptanoína, triglicéridos

caprílicos/cápricos, triglicéridos
caprílicos/cápricos/linoleicos y aún más preferentemente
triglicéridos caprílicos/cápricos. Para preparar el producto
farmacéutico sólido, es decir para llenar la cápsula, uno o
5 más triglicéridos líquidos pueden ser mezclados con el
ingrediente activo, junto con uno o más emulsionadores y
otros compuestos opcionales d) - g). Los emulsionadores
preferidos son las lecitinas, fosfatidilcolinas, glicéridos
etoxilados, polioxietileno monooleato de sorbitan,
10 sulfosuccinato de dioctilo y sodio, lauril sulfato de sodio,
poloxámeros y los productos obtenidos de la reacción del
polietilen glicol y los aceites naturales o hidrogenados.

En otra modalidad preferida, un producto
farmacéutico sólido de acuerdo con la invención que es
15 provisto en la forma de una cápsula, comprende como uno o más
triglicéridos b) uno o más triglicéridos sólidos que tienen
un punto de fusión abajo de, o a la temperatura corporal del
animal humano o no humano al cual la cápsula es administrada.
En una modalidad preferida, la cápsula es administrada a un
20 ser humano y el punto de fusión de uno o más triglicéridos
sólidos está entre aproximadamente 26 °C y 37 °C. Tales
triglicéridos sólidos preferidos son la manteca de cacao,
sebo, grasa endurecida, coco-glicéridos hidrogenados, aceite
de palma hidrogenado, triestearina, tripalmitina o
25 trimiristina, más preferentemente los coco-glicéridos
hidrogenados opcionalmente mezclados con ricinoleato de
glicerilo, por ejemplo aquellos comercializados bajo el
nombre "Witepsol®" y "Massa Estarinum®", aún más
preferentemente aquellos coco-glicéridos hidrogenados con un
30 valor de hidroxilo bajo y un punto de fusión entre 31 °C y

38 °C, es decir Witepsol® H 32, Witepsol® H 35, Witepsol® H 37 y Massa Estarinum® 299. Para preparar el producto farmacéutico sólido, es decir para llenar la cápsula, uno o más triglicéridos sólidos pueden ser fundidos y el
5 ingrediente activo es mezclado con los triglicéridos fundidos, junto con uno o más emulsionadores y otros compuestos opcionales d) - g). Los emulsionadores preferidos seleccionados de las lecitinas, fosfatidilcolina, glicéridos etoxilados, polioxietileno monooleato de sorbitan,
10 sulfosuccinato de dioctilo y sodio, sulfato de sodio y laurilo, poloxámeros y los productos obtenidos de la reacción del polietilen glicol y los aceites naturales o hidrogenados.

En todavía otra modalidad preferida, un producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención que es
15 provisto en la forma de una cápsula comprende varios triglicéridos b) que son líquidos y sólidos, por ejemplo un triglicérido sólido y un triglicérido líquido. Los triglicéridos sólidos tienen un punto de fusión abajo de, o a la temperatura corporal del animal humano o no humano al cual
20 es administrada la cápsula. En una modalidad preferida, la cápsula es administrada a un ser humano y el punto de fusión de los triglicéridos sólidos está entre aproximadamente 26 °C y 37 °C. Los triglicéridos líquidos preferidos son seleccionados de triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos
25 de C₂-C₂₂ idénticos o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos de C₄-C₁₈ idénticos o diferentes, aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C₆-C₁₈ idénticos o diferentes y aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C₆-C₁₂ idénticos o diferentes, más preferentemente tricaprilina,
30 tricaproína, triheptanoína, triglicéridos

caprílicos/cápricos, triglicéridos
caprílicos/cápricos/linoleicos y aún más preferentemente
triglicéridos caprílicos/cápricos. Los triglicéridos sólidos
preferidos son manteca de cacao, sebo, grasa endurecida,
5 coco-glicéridos hidrogenados, aceite de palma hidrogenado,
triestearina, tripalmitina o trimiristina, más
preferentemente los coco-glicéridos hidrogenados
opcionalmente mezclados con ricinoleato de glicerilo, por
ejemplo aquellos comercializados bajo el nombre "Witepsol®" y
10 "Massa Estarinum®", aún más preferentemente aquellos coco-
glicéridos hidrogenados con un valor de hidroxilo bajo y un
punto de fusión entre 31 °C y 38 °C, es decir Witepsol® H 32,
Witepsol® H 35, Witepsol® H 37 y Massa Estarinum® 299. Para
preparar el producto farmacéutico sólido, es decir para
15 llenar la cápsula, uno o más triglicéridos sólidos pueden ser
fundidos y se mezclan con uno o más triglicéridos líquidos,
el ingrediente activo, uno o más emulsionadores y otros
compuestos opcionales d) - g). Los emulsionadores preferidos
son seleccionados de lecitinas, fosfatidilcolina, glicéridos
20 etoxilados, monooleato de sorbitan, sulfosuccinato
polioxietileno de dioctilo y sodio y sulfato de laurilo y
sodio, poloxámeros, los productos obtenidos de la reacción
del polietilen glicol y los aceites naturales o hidrogenados
y los alcoholes grasos etoxilados.

25 En una modalidad más preferida, un producto
farmacéutico sólido de acuerdo con la invención que es
provisto en la forma de un cápsula comprende los
triglicéridos líquidos b) seleccionados de triglicéridos de
glicerol y 3 ácidos grasos de C₂-C₂₂ idénticos o diferentes,
30 más preferentemente 3 ácidos grasos de C₄-C₁₈ idénticos o

diferentes, aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C₆-C₁₈ idénticos o diferentes y aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C₆-C₁₂ idénticos o diferentes, más preferentemente tricaprilina, tricaproína, triheptanoína, triglicéridos caprílicos/cápricos, triglicéridos caprílicos/cápricos/linoleicos y aún más preferentemente triglicéridos caprílicos/cápricos y un emulsionador no iónico, el emulsionador es preferentemente un poloxámero o un producto obtenido de la reacción del polietilen glicol y los aceites naturales o hidrogenados, más preferentemente Pluronic® L43, Pluronic® L44, el glicérido de lauroilo macrogol-32, Gelucire® 44/14 (Gatteffose); o un glicérido de estearoilo macrogol, Gelucire® 50/13 (Gatteffose). Para preparar el producto farmacéutico sólido, es decir para llenar la cápsula, uno o más triglicéridos sólidos pueden ser fundidos y mezclados con uno o más triglicéridos líquidos, el ingrediente activo, uno o más emulsionadores y otros compuestos d) - g) opcionales. Alternativamente, el triglicérido líquido, el emulsionador y otros compuestos d) - g) opcionales pueden ser conformados hasta la forma de pelotillas, mini-tabletas o gránulos, y los excipientes conocidos en el arte para formar tales pelotillas, mini-tabletas o gránulos pueden ser agregados, tales como mejoradores de la viscosidad o rellenos. Las pelotillas, mini-tabletas o gránulos así formados, son llenados entonces en una cápsula.

Si se trata del caso de la administración oral, el producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención está provisto en la forma de un polvo, gránulos, tabletas, pelotillas, cápsulas o mini-tabletas, los productos

comprenden como uno o más triglicéridos, los triglicéridos sólidos y/o líquidos. Las tabletas, polvos, gránulos, pelotillas o mini-tabletas pueden ser preparados por cualquier método convencional. Preferentemente, las tabletas y mini-tabletas son preparadas por la compresión directa de los compuestos a) - c) y opcionalmente d) - g) o por compresión después de la granulación.

Puesto que el producto farmacéutico sólido oral es para su uso en el tratamiento fotodinámico o en el diagnóstico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en la parte inferior del sistema gastrointestinal, el producto farmacéutico necesita alcanzar la parte inferior del sistema gastrointestinal intacto, es decir sin que el ingrediente activo sea liberado previamente. Para lograr el suministro exitoso al tracto gastrointestinal inferior, el ingrediente activo necesita ser protegido de la absorción y/o del medio ambiente del tracto gastrointestinal superior, por ejemplo el estómago y el intestino delgado superior y luego ser liberado en el tracto gastrointestinal inferior, es decir el extremo inferior del intestino delgado y el intestino ciego. Es una ventaja que el ingrediente activo sea distribuido substancialmente de manera homogénea (es decir uniformemente) al tracto gastrointestinal inferior completo. Esto requiere la liberación del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal inferior, es decir el extremo inferior del intestino delgado y el intestino ciego pero también la distribución/dispersión del ingrediente activo desde el lugar de la liberación hasta las partes más distales del colon y del recto. Esto puede ser logrado por una liberación retardada, es decir la liberación del ingrediente

activo empieza en el extremo inferior del intestino delgado y el intestino ciego y es retardada en lugar de ser repentina, de tal modo que el producto farmacéutico pueda viajar a través del colon con el ingrediente activo que es liberado poco a poco. En otra modalidad, esto puede ser logrado utilizando dos o más productos farmacéuticos sólidos orales de acuerdo con la invención con diferentes perfiles de liberación o un producto farmacéutico sólido oral, por ejemplo una cápsula, que comprende por ejemplo mini-tabletas, pelotillas o gránulos con diferentes perfiles de liberación.

Existen varios métodos y sistemas conocidos para el suministro colónico oral de los ingredientes farmacéuticos activos que están basados en que un producto farmacéutico oral comprende uno o más excipientes farmacéuticos que proporcionan la liberación controlada del ingrediente activo y/o por el recubrimiento del producto farmacéutico oral con un recubrimiento que proporciona tal liberación controlada en el tiempo.

Los sistemas de una presión controlada utilizan el incremento en la presión de los contenidos lumbinales para efectuar la liberación del ingrediente activo. En una modalidad, el ingrediente activo es dispersado en un triglicérido sólido fundido (la base del supositorio) que se fundirá a la temperatura corporal, junto con uno o más emulsionadores y la mezcla es enfriada de tal modo que se obtenga un producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención. El producto farmacéutico sólido es recubierto con celulosa de etilo. Después de que el producto ha sido absorbido, la temperatura del cuerpo es responsable que la base del supositorio se funda lo cual incrementa el volumen

dentro del recubrimiento de tal modo que un balón sea formado a partir de la celulosa de etilo llenada con el líquido. Este balón es capaz de permanecer intacto en el intestino delgado pero se romperá cuando se exponga a las contracciones más intensas y a los contenidos lumbinales de viscosidad más elevada encontrados en el colon.

Los sistemas de tiempo controlado (sistemas de liberación pulsante) están basados en el principio del retardo del tiempo de la liberación del fármaco hasta que pasa por el sistema desde la boca hasta el colon. Los sistemas de liberación pulsante son formulados para que padezcan un retardo del tiempo de la duración predeterminada del tiempo sin liberación, seguido por una liberación rápida y completa o una liberación retardada del(de los) fármaco(s) cargado(s). Un tiempo de retardo de 5 horas se considera usualmente suficiente puesto que el tránsito en el intestino delgado es de aproximadamente 3-4 horas, el cual es relativamente constante y difícilmente es afectado por la naturaleza de la formulación administrada. En una modalidad, el producto farmacéutico sólido oral es recubierto con barreras de lípidos tales como la cera de carnauba y/o la cera de abejas en compañía de agentes tensioactivos semejantes al polioxietileno monooleato de sorbitan. Cuando el producto llega a estar en contacto con el medio acuoso, el recubrimiento se emulsifica o se erosiona después del retardo del tiempo dependiendo del espesor del recubrimiento. El tiempo de retardo de este sistema es independiente de la motilidad gastrointestinal, el pH, la enzima y el tiempo de residencia gástrico. En otra modalidad, el producto farmacéutico (líquido o sólido) es llenado en un alojamiento

para el cuerpo de la cápsula insoluble que es sellado con un tapón de un hidrogel expansible. Durante el contacto con el fluido gastrointestinal, el tapón se hincha empujando por sí mismo hacia fuera la cápsula después del tiempo de retardo, lo cual es controlado por la posición y las dimensiones del tapón. El material del tapón puede estar compuesto de (i) materiales expansibles recubiertos con un polímero insoluble pero permeable, por ejemplo polimetacrilatos; (ii) un polímero comprimido erosionable semejante a HPMC, alcohol polivinílico, óxido de polietileno; (iii) un polímero fundido cuajado semejante al monooleato de glicerilo o un polímero erosionable controlable enzimáticamente semejante a la pectina. En una modalidad preferida, y para tener en cuenta el tiempo de residencia gástrico variable, la cápsula es recubierta con un recubrimiento entérico.

El suministro de respuesta a las bacterias está basado en la actividad enzimática de las bacterias en el tracto gastrointestinal inferior, especialmente en el colon, en donde el conteo bacteriano es de aproximadamente 10 millones de veces más elevado que aquel en el tracto gastrointestinal próximo. El fármaco que va a ser suministrado al colon es formulado en un compuesto o matriz que es degradado por las enzimas producidas y secretadas a partir de las bacterias colónicas. En una modalidad, el producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención está recubierto con un polisacárido que está presente de manera natural, preferentemente la amilosa. En el estado vítreo, la amilosa tiene buenas propiedades formadoras de la película y es resistente a la degradación por las enzimas pancreáticas en el intestino delgado. En combinación con los polímeros

solubles en agua que reducen la expansión y la liberación del ingrediente activo de la amilosa hidrofílica, por ejemplo la etilcelulosa, un recubrimiento de la película puede ser aplicado fácilmente al producto farmacéutico sólido formulado
5 como tabletas o pelotillas o como un líquido o pelotillas o gránulos y llenados en cápsulas.

Para la liberación controlada del ingrediente activo del producto farmacéutico sólido oral de la invención, se prefieren los sistemas dependientes del pH. El pH del
10 intestino delgado se incrementa de manera aboral y los excipientes y recubrimientos farmacéuticamente aceptables, sensibles al pH, con un umbral de disolución en el intervalo de pH 6.5 hasta pH 7.5 (intestinos delgados distales, es decir el íleon terminal) son adecuados para la liberación
15 controlada por el pH de los fármacos que van a ser suministrados al tracto intestinal inferior, por ejemplo al colon. El pH en el íleon terminal es aproximadamente 1-2 unidades de pH más elevado que aquel en el intestino ciego y los recubrimientos y recipientes farmacéuticamente
20 aceptables, sensibles al pH empiezan a desestabilizarse y a degradarse en la región del íleon terminal/intestino ciego. En una modalidad preferida, el producto farmacéutico sólido oral de acuerdo con la invención es un producto farmacéutico sólido oral que proporciona la liberación controlada por el
25 pH del ingrediente activo a) en el intervalo de pH 6.5 hasta pH 7.5. Para lograr esto, el producto farmacéutico sólido preferentemente es recubierto con uno o más recubrimientos entéricos. Los ejemplos representativos de los materiales adecuados para su uso como tales recubrimientos incluyen
30 acetato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros

de ácido metacrílico y ésteres metacrílicos y acetofthalato de polivinilo. Otros recubrimientos adecuados incluyen el acetato-ftalato de celulosa (CAP, por sus siglas en inglés), etilcelulosa, ftalato de dibutilo y ftalato de dietilo. En una modalidad preferida, el recubrimiento entérico es un recubrimiento entérico comprendido de polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato (Eudragit®). Los grados del polímero de Eudragit® que son capaces de una liberación sostenida también son particularmente adecuados para su uso como materiales de recubrimiento. Estos están basados en los copolímeros de acrilato y metacrilatos con grupos de amonio cuaternario como los grupos funcionales así como los copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo con un grupo de éster neutral. Tales polímeros son insolubles y permeables y sus perfiles de liberación pueden ser alterados haciendo variar las relaciones de mezclado y/o el espesor del recubrimiento. Los polímeros Eudragit® adecuados incluyen los tipos S y L de Eudragit®. En una modalidad más preferida, el producto farmacéutico sólido es recubierto con un primer y segundo recubrimientos entéricos, en donde para los primeros materiales de recubrimiento entérico seleccionados de acetato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, acetofthalato de polivinilo, acetato-ftalato de celulosa (CAP), etilcelulosa, ftalato de dibutilo y ftalato dietilo son utilizados y en donde el segundo recubrimiento está comprendido de polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato.

Como se mencionó previamente, es deseable lograr una concentración elevada y substancialmente homogénea (es decir uniforme) del ingrediente activo en la parte inferior del sistema gastrointestinal. Por la regulación del tiempo y

lugar de liberación del ingrediente activo en el colon, y por la elección de una combinación de triglicérido-emulsionador adecuada, se puede lograr la cobertura uniforme deseada.

Las formas de dosificación o los regímenes de dosificación para su uso a este respecto que son adecuados, son los que comprenden una pluralidad de dosis individuales, por ejemplo el producto farmacéutico de la invención en la forma de tabletas, cápsulas o una mezcla de pelotillas que son capaces de liberar el ingrediente activo a diferentes velocidades y/o a diferentes intervalos de tiempo después de la administración. Las dosis individuales pueden estar contenidas dentro de una forma de dosificación única, por ejemplo una pluralidad de nanopartículas, micropartículas, pelotillas, píldoras diminutas, gránulos o mini-tabletas pueden ser provistas dentro de una tableta o cápsula única, en la cual las partículas, pelotillas, píldoras, gránulos o mini-tabletas individuales son capaces de proporcionar diferentes perfiles de liberación para el ingrediente activo. Estos son referidos generalmente como "sistemas multi-particulados". Alternativamente, la dosificación puede comprender una o más, preferentemente varias, formas de dosificación única, por ejemplo una o más tabletas o cápsulas propuestas para la administración separada o simultánea en las cuales las formas de las dosis únicas individuales difieren en sus perfiles de liberación. Cuando se examina a un paciente, se puede contemplar que dos o más dosis diferentes (por ejemplo cápsulas o tabletas) que contienen el ingrediente activo serán administradas, las cuales tienen diferentes perfiles de liberación. Por ejemplo, cuando se utilizan tres cápsulas diferentes es posible tener como

objetivo el inicio, la parte media y el final del colon. Debido al movimiento peristáltico del colon, las diferentes dosis viajarán más lejos descendiendo sobre el colon por lo cual se asegura una distribución mejor y más uniforme del
5 ingrediente activo. En el caso en donde el régimen de dosificación comprenda más de una dosis unitaria única, las diferentes dosis unitarias pueden ser administradas al mismo tiempo o en intervalos de tiempo diferentes.

El perfil de liberación deseado puede ser un perfil
10 de liberación retardado y tales perfiles de liberación diferentes - ya sea de los materiales particulados individuales, por ejemplo las pelotillas, dentro de una forma de dosificación única o de una pluralidad de formas de dosificación únicas - puede ser lograda por cualquiera de los
15 medios descritos previamente, por ejemplo por la alteración de la naturaleza, la composición y/o la concentración de los triglicéridos, emulsionadores y los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales o por la provisión de un recubrimiento adecuado. En donde se utilice un
20 recubrimiento, la naturaleza del material de recubrimiento, su espesor y/o la concentración de los componentes dentro del recubrimiento se puede hacer variar cuando sea requerido para obtener el perfil de liberación retardada deseado. En donde el mismo material de recubrimiento sea utilizado para
25 recubrir una pluralidad de pelotillas, tabletas o cápsulas, la variación en el perfil de liberación puede ser logrado incrementando progresivamente la concentración del agente de recubrimiento utilizado para recubrir las dosis individuales conduciendo a una variación del espesor del recubrimiento y
30 por consiguiente una variación en el perfil de liberación.

Cuando las pelotillas o gránulos recubiertos sean llenados en una cápsula o comprimidos conjuntamente para formar una tableta, la formulación es considerada como una forma de dosificación de materiales particulados múltiples. En estos, 5 las tabletas o cápsulas que contienen las pelotillas o gránulos recubiertos pueden ser recubiertos adicionalmente, por ejemplo, con un recubrimiento entérico adecuado, el cual puede ser el mismo o diferente que aquel utilizado para el recubrimiento de las pelotillas y gránulos.

10 Alternativamente, una combinación de las formulaciones con una liberación rápida y lenta puede ser utilizada para proporcionar el perfil de liberación deseado. Un régimen de dosificación adecuado, por ejemplo, comprende la administración de una pluralidad de cápsulas o tabletas 15 que contienen diferentes agentes de liberación.

Las formulaciones de dosificación oral descritas aquí pueden ser provistas, por ejemplo, en un empaque que comprende una pluralidad de dosis individuales que tienen diferentes perfiles de liberación. Para facilidad de uso, las 20 dosis individuales (por ejemplo las cápsulas) pueden ser codificadas por color con diferentes colores. Tales empaques también pueden formar parte de la invención.

Una ventaja de los productos farmacéuticos sólidos de la invención es que los mismos son estables. En 25 particular, los ingredientes activos presentes dentro de los productos farmacéuticos de la invención no están propensos a degradación y/o descomposición. Como resultado, los productos farmacéuticos pueden ser almacenados, por ejemplo a temperatura y humedad ambientales, durante al menos 6 meses, 30 más preferentemente al menos 12 meses, todavía más

preferentemente al menos 24 meses o más, por ejemplo hasta 36 meses.

Los productos farmacéuticos sólidos de la presente invención son administrados oralmente o por inserción en el recto. La ruta de administración preferida dependerá de un
5 número de factores incluyendo la severidad y naturaleza del cáncer, las lesiones precancerosas o las afecciones no cancerosas que van a ser diagnosticadas, la localización de las mismas y la naturaleza del ingrediente activo.

10 El diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en la parte inferior del sistema gastrointestinal usualmente se lleva a cabo por examen endoscópico del tracto gastrointestinal inferior, es decir el colon y la parte distal del intestino delgado con
15 una cámara sobre un tubo flexible que se hace pasar a través del ano de un sujeto animal humano o no humano que padece el examen endoscópico. Aparte del diagnóstico, también se proporciona la oportunidad de la biopsia o la remoción de lesiones o pólipos sospechosos.

20 El colon debe estar libre de materia sólida para que el PDD sea efectuado apropiadamente. Durante uno a tres días, el sujeto programado para un PDD, es decir un animal no humano o un ser humano, es decir el paciente, se puede requerir que siga una dieta baja en fibra o solamente una
25 dieta con fluidos claros. Un día antes del PDD, los intestinos necesitan ser limpiados, un procedimiento que es llamado comúnmente una preparación del intestino o una prep. del intestino. Varios agentes de preparación del intestino están disponibles en solución o en forma de tabletas. Las
30 tabletas de preparación del intestino contienen compuestos

5 semejantes al bisacodilo y las soluciones de preparación del intestino contienen compuestos semejantes al fosfato de sodio o polietilen glicol y electrólitos. En un régimen estándar para la colonoscopia, la cantidad de la solución de preparación del intestino que va a ser ingerida es de aproximadamente 4 litros.

10 El día del PDD y preferentemente 4-12 horas antes del examen endoscópico, el producto farmacéutico sólido oral de acuerdo con la invención es ingerido de acuerdo con el régimen de dosificación prescrito, por ejemplo en una sola dosis de una unidad o una sola dosis de varias unidades o en dosis múltiples. Los pacientes se pueden dejar que beban un fluido. Si el producto farmacéutico sólido es un supositorio, el supositorio es colocado en el sitio del examen. En el caso de un examen del tracto gastrointestinal inferior total, el supositorio es colocado en el colon distal, por ejemplo el intestino ciego.

20 El periodo de tiempo entre la administración y el examen endoscópico que incluye la fotoactivación, es decir la exposición del sitio al examen con la luz, dependerá de la naturaleza del producto farmacéutico, su forma y la naturaleza del ingrediente activo. En general, es necesario que el ingrediente activo dentro del producto farmacéutico sea convertido en un fotosensibilizador y logre una concentración efectiva en el tejido en el sitio del examen previo a la fotoactivación.

30 En una modalidad preferida y para promover que el ingrediente activo en el producto farmacéutico sea distribuido hasta el tracto gastrointestinal inferior completo, al paciente se le administra un "reforzador" del

fluido, preferentemente una solución de preparación del intestino. La cantidad del reforzador está usualmente entre 250 y 750 ml, preferentemente aproximadamente 500 ml y el reforzador es ingerido aproximadamente a los 15 minutos hasta 5 90 minutos, preferentemente en aproximadamente 30 hasta 60 minutos después de la ingestión del producto farmacéutico de acuerdo con la invención. En otra modalidad, un segundo refuerzo del fluido, preferentemente una solución de preparación del intestino puede ser administrada al paciente 10 en aproximadamente 120 minutos hasta 150 minutos después de la ingestión del producto farmacéutico. La distribución uniforme del ingrediente activo puede ser promovida además haciendo que el paciente se mueva o ruede desde un lado hasta otro, permaneciendo por ejemplo 10 minutos sobre el lado 15 derecho, luego girar hacia la espalda y permanecer 10 minutos sobre la espalda, luego girar al lado izquierdo y permanecer 10 minutos sobre el lado izquierdo.

Durante el examen endoscópico, el área que va a ser examinada es expuesta a la luz que es adecuada para la 20 fotoactivación, es decir para lograr el efecto fotodinámico deseado. Las áreas que van a ser examinadas son expuestas a una luz azul que típicamente varía desde 380-450 nm. La irradiación será aplicada en general a un nivel de la dosis de 10 a 100 Jolues/cm² con una intensidad de 20-200 mW/cm² 25 cuando un rayo láser es utilizado o una dosis de 10-100 J/cm² con una intensidad de 50-150 mW/cm² cuando una lámpara es aplicada. La fluorescencia emitida (635 nm) es utilizada entonces para detectar selectivamente el tejido canceroso o las lesiones precancerosas afectadas u otras afecciones no 30 cancerosas semejantes a las inflamaciones. Los endoscopios

53

adecuados, es decir los colonoscopios son los colonoscopios del estado del arte que están adaptados para permitir la emisión de tal luz azul además de la luz blanca, por ejemplo porque están equipados con un ensamblaje de un filtro interno que deja pasar principalmente la luz azul. Un pedal para el pie permite el cambio conveniente entre la luz blanca y la luz azul. La fuente de luz puede ser un rayo láser o una lámpara. Para visualizar la fluorescencia, los colonoscopios pueden ser equipados con un filtro integrado que bloquea la mayoría de la luz azul reflejada. Una cámara semejante a una cámara del dispositivo acoplado a la carga del color (CCD, por sus siglas en inglés) modificado, puede ser utilizada para la captura de las imágenes del tracto gastrointestinal inferior y un monitor a color estándar puede ser utilizado para exhibir las imágenes del tracto gastrointestinal inferior. La irradiación es efectuada preferentemente durante 5 a 30 minutos. Una sola irradiación puede ser utilizada o alternativamente una dosis dividida de la luz en la cual la dosis de la luz es suministrada en un número de fracciones, por ejemplo desde una cantidad pequeña de minutos hasta una cantidad pequeña de horas entre las irradiaciones, puede ser utilizada. También se pueden aplicar irradiaciones múltiples. El área del examen puede ser inspeccionada además por el uso de luz blanca, por ejemplo antes, durante o después de la irradiación con luz azul. Los pólipos, tejido canceroso o lesiones precancerosas identificadas debido a su fluorescencia pueden ser removidas durante la irradiación o cuando se utiliza la luz blanca.

En un segundo aspecto, la invención proporciona el uso de

a) un ingrediente activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;

b) uno o más triglicéridos; y

5 c) uno o más emulsionadores

en la manufactura de una composición sólida o un producto farmacéutico sólido para su uso en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior.

10 En una modalidad preferida, la invención proporciona el uso de

a) un ingrediente activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;

15 b) uno o más triglicéridos; y

c) uno o más emulsionadores

en la manufactura de una composición sólida o un producto farmacéutico sólido para su uso en el diagnóstico fotodinámico del cáncer y las afecciones precancerosas en el
20 tracto gastrointestinal inferior, preferentemente en el colon y el recto.

En todavía un aspecto adicional, la invención proporciona un método de diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en el
25 tracto gastrointestinal inferior, el método comprende las etapas de:

(a) administrar a un sujeto, por ejemplo un animal human o no humano, un producto farmacéutico sólido o una composición sólida como se definió aquí;

30 (b) esperar un periodo de tiempo necesario para que

el ingrediente activo dentro del producto farmacéutico se convierta en un fotosensibilizador y logre una concentración efectiva en el tejido en el sitio deseado en el tracto gastrointestinal inferior;

- 5 (c) fotoactivar el fotosensibilizador; y
- (d) detectar la fluorescencia a partir del fotosensibilizador que indica las afecciones precancerosas y no cancerosas.

Los productos farmacéuticos sólidos son novedosos y
10 por consiguiente en un aspecto adicional, la invención proporciona una composición sólida que comprende

- a) un ingrediente activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;
- 15 b) uno o más triglicéridos; y
- c) uno o más emulsionadores.

Las modalidades preferidas de las composiciones sólidas son idénticas con las modalidades preferidas de los productos farmacéuticos sólidos para su uso en el diagnóstico
20 fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior descritas previamente, es decir los compuestos a), b) y c) preferidos y las composiciones preferidas de los mismos, también descritas previamente.

25 En todavía otra modalidad preferida, la composición sólida consiste de

- a) un ingrediente activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;
- 30 b) uno o más triglicéridos; y

c) uno o más emulsionadores.

En una modalidad preferida, la composición sólida está en la forma de un supositorio.

Preferentemente, las composiciones sólidas de acuerdo con la invención son aquellas en donde el ingrediente activo es un derivado de 5-ALA, preferentemente un éster de 5-ALA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, uno o más triglicéridos son un triglicérido sólido seleccionado de manteca de cacao, sebo, grasa endurecida, coco-glicéridos hidrogenados, aceite de palma hidrogenado, triestearina, tripalmitina y trimiristina o un triglicérido líquido seleccionado de los triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos de C_2 - C_{22} idénticos o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos de C_4 - C_{18} idénticos o diferentes, aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C_6 - C_{18} idénticos o diferentes y aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C_6 - C_{12} idénticos o diferentes, particularmente tricaprilina, tricaproína, triheptanoína, triglicéridos caprílicos/cápricos, triglicéridos caprílicos/cápricos/linoleicos y triglicéridos caprílicos/cápricos/succínicos y uno o más emulsionadores es un emulsionador no iónico obtenido de la reacción del polietilen glicol y un aceite natural o hidrogenado.

Las composiciones sólidas preferidas están libres de agua.

En una modalidad preferida, las composiciones sólidas comprenden una mezcla líquida, semi-sólida o sólida de los compuestos a)-c) rellena en una cápsula sólida, preferentemente en una cápsula que está recubierta con uno o más recubrimientos entéricos y más preferentemente que está

recubierta con uno o más recubrimientos entéricos que proporcionan la liberación controlada por medio del pH del ingrediente activo a) en el intervalo de pH 6.5 hasta pH 7.5.

5 En todavía otro aspecto, la invención proporciona una cápsula que comprende una mezcla líquida, semi-sólida o sólida de los compuestos a)-c). Preferentemente, la cápsula está recubierta con uno o más recubrimientos entéricos y más preferentemente que están
10 recubiertos con uno o más recubrimientos entéricos que proporcionan la liberación controlada por medio del pH del ingrediente activo a) en el intervalo de pH 6.5 hasta pH 7.5. En una modalidad preferida, la invención proporciona una cápsula que comprende una mezcla líquida, semi-sólida
15 o sólida que consiste de los compuestos a)-c). Preferentemente, la cápsula está recubierta con uno o más recubrimientos entéricos y más preferentemente que está recubierta con uno o más recubrimientos entéricos que proporcionan la liberación controlada por medio del pH del
20 ingrediente activo a) en el intervalo de pH 6.5 hasta pH 7.5.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones o cápsulas sólidas como se describió anteriormente para su uso como un medicamento. En una
25 modalidad preferida, la invención proporciona composiciones sólidas como se describieron anteriormente para su uso como un medicamento.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona composiciones sólidas, cápsulas o supositorios como se
30 describieron anteriormente para su uso en el diagnóstico

fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en la parte inferior del sistema gastrointestinal. En una modalidad preferida, la invención proporciona composiciones sólidas como se describieron anteriormente para su uso en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en la parte inferior del sistema gastrointestinal.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1a muestra una imagen de escintigrafía gamma post-activación a las 2 horas del tracto gastrointestinal de seis sujetos que fueron administrados con una cápsula EnterionTM que contiene una solución acuosa radioetiquetada con ¹¹¹In. La cápsula fue activada para la liberación de su contenido en el íleon terminal/intestino ciego.

La Figura 1b muestra una imagen de escintigrafía gamma post-activación a las 6 horas del tracto gastrointestinal de los seis sujetos descritos anteriormente.

La Figura 1c muestra una imagen de escintigrafía gamma post-activación a las 12 horas del tracto gastrointestinal de los seis sujetos descritos anteriormente.

La Figura 2a muestra una imagen de escintigrafía gamma post-activación a las 2 horas del tracto gastrointestinal de cuatro sujetos que fueron administrados con una cápsula EnterionTM que contiene una composición radioetiquetada con ¹¹¹In que consiste de 100 mg de HAL HCl en 200 mg de Miglyol® 812 y 100 mg de Gelucire® 44/14. La cápsula fue activada para liberar su contenido en el íleon

terminal/intestino ciego.

La Figura 2b muestra una imagen de escintigrafía gamma post-activación a las 6 horas del tracto gastrointestinal de los cuatro sujetos descritos anteriormente.

La Figura 2c muestra una imagen de escintigrafía gamma post-activación a las 12 horas del tracto gastrointestinal de los cuatro sujetos descritos anteriormente.

La Figura 3a muestra una imagen de escintigrafía gamma post-liberación a las 2 horas del tracto gastrointestinal de seis sujetos que fueron administrados con una cápsula entero-recubierta que contiene una composición radioetiquetada con ^{11}In que consiste de 100 mg de HAL HCl en 200 mg de Miglyol® 812 y 100 mg de Gelucire® 44/14. La cápsula es desintegrada a $\text{pH} \geq 6.5$.

La Figura 3b muestra una imagen de escintigrafía gamma post-activación a las 6 horas del tracto gastrointestinal de los seis sujetos descritos anteriormente.

La Figura 3c muestra una imagen de escintigrafía gamma post-activación a las 12 horas del tracto gastrointestinal de los cuatro sujetos descritos anteriormente.

Descripción Detallada de la Invención

La invención es ilustrada por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1: Composición sólida de acuerdo con la invención

Las cápsulas recubiertas que comprenden el clorhidrato del éster del ácido n-hexil aminolevulínico (HAL) (HAL HCl) (Photocure ASA, Noruega) fueron preparadas

mezclando los compuestos listados bajo la "composición de la cápsula" a temperaturas arriba de sus puntos de fusión. Las mezclas fueron vertidas en cápsulas de HPMC blancas y se recubrieron con una mezcla de HPMC (3.1 mg), goma de gelano (0.015 mg), y citrato de tri-sodio (0.05 mg) en agua. Las cápsulas fueron recubiertas con un recubrimiento resistente a la humedad (6.3 mg/cm²), Opadry AMB) seguido por un recubrimiento entérico (8 mg/cm² con una mezcla de Eudragit® al 80 % L 30 D-55 y Eudragit® FS 30 D al 20 %, ambos dispersados en agua) para lograr una película sensible al pH que se desintegra a un pH de 6.5 y arriba de este valor.

15

Cápsula	A	B	C	D	E	F	G	H
Composición de la cápsula (mg)								
HAL HCl	100	100	100	100	100	100	100	100
Miglyol® 812	300	292	200	260	200	260	200	100
Docusato de Sodio	-	8	100	-	-	-	-	-
Pluronic® L44	-	-	-	40	100	-	-	-
Gelucire® 44/14	-	-	-	-	-	40	100	200

20

Todas las cápsulas contuvieron Miglyol 812 como un triglicérido, la cápsula A es un producto farmacéutico sólido fuera del alcance de la invención, debido a que no contiene un emulsionador. Las cápsulas B y C pueden contener un emulsionador aniónico, las cápsulas D-H contienen un emulsionador no iónico.

Ejemplo 2: Disolución de HAL

25

30

Las cápsulas A-H preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 fueron utilizadas en un estudio de disolución *in vitro*. Para imitar las condiciones en el estómago humano, las cápsulas fueron sumergidas primero en 500 ml de un medio de disolución (1) de HCl 0.1 M con una temperatura de 37 °C durante 1 h. Luego las cápsulas se retiran de este

medio y se sumergen en 500 ml de un medio de disolución (2) de un amortiguador de fosfato acuoso con un pH de 6.5 y una temperatura de 37 °C para imitar las condiciones en el íleon terminal humano, es decir el medio ambiente acuoso y el pH. Para ambos sumergimientos, se utilizó un aparato de disolución que cumple con "USP 711" equipado con paletas y una plomada. La cápsula se coloca en la plomada y se sumerge en el medio de disolución. Una velocidad de rotación de 75 rpm fue elegida. Las muestras de 2 ml del medio de disolución fueron tomadas manualmente a los 5, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos. Las muestras fueron filtradas (filtros de HDPE de 40 µm) y el contenido de HAL se determinó por HPLC. El contenido de HAL de la muestra se calculó por la comparación con una curva estándar. La liberación del HAL de las seis cápsulas de A-H fue analizada y las tablas que se dan posteriormente reflejan la liberación promedio.

Resultados:

Nada de liberación de HAL fue observada en el medio de disolución (1).

La liberación de HAL fue observada en el medio de disolución (2) como sigue:

	Liberación de HAL (% de la dosis nominal)							
Tiempo (minutos)	A	B	C	D	E	F	G	H
5	0.0	0.3	0.3	0.4	5.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	5.7	14.5	1.7	86.4	50.2	82.4	34.8
30	4.8	14.6	30.5	16.4	98.5	96.4	103.6	98.3
60	38.6	35.0	41.9	53.7	99.2	100.2	104.8	99.2
120	61.4	45.7	49.8	66.4	99.3	100.3	100.2	98.8
180	59.2	47.8	54.4	66.0	98.9	100.3	99.3	99.1

El contenido de todas las cápsulas fue liberado instantáneamente en el medio de disolución (2).

Después de la liberación del contenido de la cápsula A en el medio de disolución, una liberación
5 inconsistente de HAL desde la composición con niveles elevados de variabilidad fue observada. La composición liberada flotó sobre la superficie del medio de disolución.

Las composiciones de las cápsulas B y C no
10 mostraron un perfil de liberación de HAL mejorado comparado con la composición de la cápsula A. Como la cápsula A, las mismas demostraron un perfil de liberación consistente con el incremento permanente de la liberación de HAL durante los primeros 120 minutos seguido por un valor máximo en la
15 concentración de HAL durante los restantes 60 minutos. Después de 180 minutos, estuvieron presentes glóbulos aceitosos sobre la superficie del medio de disolución. Es evidente que la presencia del emulsionador iónico de ducosato de sodio en una concentración el 2 % y el 25 % no promueve la
20 dispersión/disolución de HAL en el medio de disolución acuoso.

La composición de la cápsula D demostró una liberación ligeramente más grande de HAL desde la formulación. Sin embargo, después de 180 minutos, los
25 glóbulos aceitosos estuvieron presentes sobre la superficie del medio de disolución. Es evidente que la presencia del emulsionador no iónico Pluronic® L44 en una concentración del 10 % promovió - hasta algún grado - la dispersión/disolución del HAL en el medio de disolución acuoso.

30 La composición de la cápsula E exhibió un perfil de

liberación marcadamente diferente de HAL, con una liberación total después de 30 minutos y con aproximadamente 80 % de liberación después de 15 minutos. No se observó ningún glóbulo aceitoso sobre la superficie del medio de disolución.

- 5 Es evidente que la presencia del emulsionador no iónico Pluronic® L44 a una concentración del 25 % promovió significativamente la disolución/dispersión de HAL en el medio de disolución acuoso.

- Las composiciones de las cápsulas F a H todas
- 10 demostraron una liberación completa de HAL dentro del intervalo de 30 minutos. Las observaciones visuales sugirieron que una emulsión se formó durante de la liberación, la cual subsiguientemente se transformó en coalescente en una capa aceitosa sobre la superficie del
- 15 medio de disolución. Los resultados de prueba confirmaron que este efecto fue suficiente para permitir la disolución del HAL en el medio de disolución. Es evidente que la presencia del emulsionador no iónico Gelucire® 44/14 en una concentración del 10 %, 25 % y 50 % promovió
- 20 significativamente la disolución/dispersión de HAL en el medio de disolución acuoso. Los resultados indican además que no se logró ningún incremento en la disolución de HAL por una concentración del Gelucire® 44/14 arriba del 25 %. También, una cantidad creciente de HAL fue liberada desde la
- 25 composición dentro del intervalo de 15 minutos en la presencia de 25 % de Gelucire® 44/14 luego en la presencia de 10 % de Gelucire® 44/14 (82.4 % contra 50.2 %). Esto indica que la cantidad del emulsionador no solamente tiene impacto en la disolución de HAL en una fase acuosa sino que también
- 30 tiene un impacto sobre la velocidad de la liberación de HAL

desde la composición.

Ejemplo 3: Liberación de HAL HCl in vivo

Un estudio de escintigrafía gamma fue llevado a cabo en voluntarios del sexo masculino sanos para evaluar el tránsito gastrointestinal de una cápsula enterorecubierta, es decir un producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención, para determinar el sitio de liberación de la composición desde una cápsula enterorecubierta y la distribución de HAL HCl en el colon vacío, es decir limpio.

La formación de imágenes por escintigrafía gamma permite la evaluación de la integridad física del producto farmacéutico sólido de acuerdo con la invención, cuando el mismo pasa a través del tracto gastrointestinal. La información detallada sobre la temporización y la localización anatómica de desintegración del producto puede ser obtenida. Una cápsula de suministro específica para el sitio, EnterionTM, fue utilizada para el estudio de escintigrafía gamma, que permite el suministro del fármaco regional objetivo al tracto gastrointestinal por medio del mismo. La cápsula es de 35 mm de longitud y 10-12 mm de diámetro y es capaz de suministrar las soluciones, suspensiones o polvos a los sitios específicos. La localización de la cápsula en el tracto gastrointestinal es determinada utilizando escintigrafía gamma. La cápsula contiene una cámara para el fármaco que está cargada con la formulación bajo evaluación. Las cápsulas son activadas y la formulación liberada, utilizando un campo electromagnético de intensidad baja generado por una unidad de activación. La activación de la cápsula es confirmada por medio de una señal

que es emitida desde la cápsula cuando ocurre la activación y es retransmitida de regreso a la unidad de activación. El Indio 111 es utilizado como un marcador en la cápsula para permitir el rastreo de la cápsula a través del tracto gastrointestinal. El marcador radioactivo soluble en agua, el tecnecio-ácido dietilen triaminopentaacético ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$), es mezclado con el agua que es tomada con la cápsula para proporcionar la confirmación visual (escintigráfica) de la anatomía gastrointestinal del sujeto.

10 Todos los sujetos se sometieron a la limpieza del intestino: MoviPrep®, fue administrado la noche anterior a la dosificación para limpiar el intestino previo a la dosificación la siguiente mañana.

Grupo de control:

15 Un grupo de 6 sujetos recibió el tratamiento A, una formulación acuosa radioetiquetada con no más de 1 MBq $^{111}\text{In-DTPA}$ (formulación A), suministrada por medio de la cápsula Enterion™ al íleon terminal/intestino ciego, en donde su contenido fue liberado. La cápsula Enterion™ fue
20 suministrada con un total de 500 ml de agua radioetiquetada con no más de 4 MBq $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. El agua etiquetada con ^{99m}Tc fue ingerida en 2 alícuotas de 250 ml; la primera alícuota durante la administración de la cápsula y la segunda después del vaciado gástrico de la cápsula. La
25 escintigrafía gamma se llevó a cabo y se determinó la extensión de la dispersión de la formulación A, a través del colon. A 1 hora post-activación, la dispersión fue limitada y estuvo confinada al intestino ciego y el colon ascendente. La dispersión máxima, es decir la dispersión en
30 el colon completo fue observada en un promedio de 7 horas

post-activación. Las Figuras 1a-1c muestran la dispersión a las 2, 6 y 12 horas post-activación.

La dispersión de la formulación A se supone que va a ser la "situación del mejor caso", porque es la
5 dispersión de un compuesto relativamente hidrofílico (^{111}In -DTPA) formulado en una solución acuosa en un medio ambiente acuoso (colon) y por consiguiente se asemejará a la dispersión del compuesto relativamente hidrofílico de HAL HCl formulado en una solución acuosa en un medio ambiente
10 acuoso (el colon).

Grupo de tratamiento 1:

Un grupo de 4 sujetos recibió el tratamiento B, una composición de 100 mg de HAL HCl en 200 mg de Miglyol® 812 y 100 mg de Gelucire® 44/14 radioetiquetado con no más de 1 MBq
15 ^{111}In -DTPA (composición B), suministrada por medio de la cápsula Enterion™ al íleon terminal/intestino ciego en donde su contenido fue liberado. La cápsula Enterion™ fue suministrada con un total de 500 ml de agua radioetiquetada con no más de 4 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. El agua etiquetada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$
20 fue ingerida en dos alícuotas de 250 ml; la primera alícuota durante la administración de la cápsula y la segunda después del vaciado gástrico de la cápsula. La escintigrafía gamma se llevó a cabo y se determinó la extensión de la dispersión de la formulación B a través del colon. A 1 hora post-
25 activación, la llegada al colon de la composición ha ocurrido solamente en 1 sujeto. La dispersión máxima, es decir la dispersión en el colon completo fue observada en un promedio de 10 horas post-activación. Se encontró que la dispersión de la composición B fue semejante a aquella de la formulación A,
30 es decir tan buena como la dispersión del agua, véanse las

Figuras 2a-2c, que muestran la dispersión a las 2, 6 y 12 horas post-activación.

Grupo de tratamiento 2:

Un grupo de 6 sujetos recibió el tratamiento C, una
5 composición de 100 mg de HAL HCl en 200 mg de Miglyol® 812 y
100 mg de Gelucire® 44/14 radioetiquetado con no más de 1 MBq
 ^{111}In -DTPA (composición C), suministrada por medio de una
cápsula entero-recubierta como se describió en el Ejemplo 1.
La cápsula entero-recubierta fue suministrada con un total de
10 500 ml de agua radioetiquetada con no más de 4 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -
DTPA. El agua etiquetada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ fue ingerida en 2 alícuotas
de 250 ml; la primera alícuota durante la administración de
la cápsula y la segunda después del vaciado gástrico de la
cápsula. La escintigrafía gamma se llevó a cabo y se
15 determinó la extensión de la dispersión de la formulación C a
través del colon. Se encontró que la dispersión de la
composición C fue semejante a aquella de la formulación A, es
decir tan buena como la dispersión del agua, véanse las
Figuras 3a-3c, que muestran la dispersión a las 2, 6 y 12
20 horas post-liberación.

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico sólido para su uso en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y las afecciones no cancerosas en el tracto
5 gastrointestinal inferior, caracterizado porque comprende:

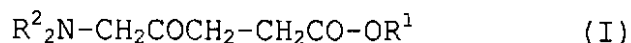
a) un ingrediente activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;

b) uno o más triglicéridos; y

10 c) uno o más emulsionadores.

2. El producto farmacéutico sólido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ingrediente activo es un derivado de 5-ALA, preferentemente un éster de 5-ALA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 3. El producto farmacéutico sólido de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el ingrediente activo es un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable



20 en donde

R^1 representa un grupo alquilo substituido o no substituido; y

R^2 cada uno representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo R^1 .

25 4. El producto farmacéutico sólido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque uno o más triglicéridos son triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos de C_2-C_{22} idénticos o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos
30 de C_4-C_{18} idénticos o diferentes, aún más preferentemente 3

ácidos grasos de C₆-C₁₈ idénticos o diferentes y aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C₆-C₁₂ idénticos o diferentes.

5 5. El producto farmacéutico sólido de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
caracterizado porque uno o más triglicéridos son
triglicéridos sólidos seleccionados de manteca de cacao,
sebo, grasa endurecida, coco-glicéridos hidrogenados,
aceite de palma hidrogenado, triestearina, tripalmitina
10 y trimiristina o triglicéridos líquidos seleccionados
de tricaprilina, tricaproína, triheptanoína,
triglicéridos caprílicos/cápricos triglicéridos
caprílicos/cápricos/linoleicos.

15 6. El producto farmacéutico sólido de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
caracterizado porque uno o más emulsionadores son no iónicos.

20 7. El producto farmacéutico sólido de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
caracterizado porque uno o más emulsionadores son
emulsionadores no iónicos obtenidos de la reacción del
polietilenglicol y un aceite natural o hidrogenado.

25 8. El producto farmacéutico sólido de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
caracterizado porque además comprende:

d) opcionalmente uno o más mucoadhesivos

e) opcionalmente uno o más excipientes
farmacéuticamente aceptables diferentes de b), c) y d);

f) opcionalmente uno o más agentes mejoradores de
la penetración; y

30 g) opcionalmente uno o más agentes quelantes.

9. El producto farmacéutico sólido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el producto es un supositorio o un producto farmacéutico sólido oral que comprende uno o más recubrimientos entéricos y que proporciona la liberación controlada por el pH del ingrediente activo a) en el intervalo de pH 6.5 hasta pH 7.5.

10. El producto farmacéutico sólido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque está libre de agua.

11. Una composición sólida, caracterizada porque comprende

a) un ingrediente activo seleccionado de 5-ALA, un precursor de 5-ALA o un derivado de 5-ALA y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;

b) uno o más triglicéridos; y

c) uno o más emulsionadores.

12. Las composiciones sólidas de conformidad con la reivindicación 11, caracterizadas porque el ingrediente activo es un derivado de 5-ALA, preferentemente un éster de 5-ALA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, el uno o más triglicéridos son un triglicérido sólido seleccionado de manteca de cacao, sebo, grasa endurecida, coco-glicéridos hidrogenados, aceite de palma hidrogenado, triestearina, tripalmitina y trimiristina o un triglicérido líquido seleccionado de los triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos de C_2 - C_{22} idénticos o diferentes, más preferentemente 3 ácidos grasos de C_4 - C_{18} idénticos o diferentes, aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C_6 - C_{18} idénticos o diferentes y aún más preferentemente 3 ácidos grasos de C_6 - C_{12}

idénticos o diferentes y uno o más emulsionadores son un emulsionador no iónico obtenido de la reacción del polietilenglicol y un aceite natural o hidrogenado.

13. La composición sólida de conformidad con las
5 reivindicaciones 11 y 12, caracterizada porque se utiliza como un medicamento.

14. La composición sólida de conformidad con las reivindicaciones 11 y 12, caracterizada porque se utiliza en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, de las afecciones
10 precancerosas y de las afecciones no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior.

15. El producto farmacéutico sólido de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10 o una composición sólida de conformidad con las reivindicaciones 11 a 14 para su uso en
15 un método de diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior, el método está caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) administrar a un sujeto, por ejemplo un animal
20 human o no humano, un producto farmacéutico sólido de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10 o una composición sólida de conformidad con las reivindicaciones 11 a 14;

(b) esperar un periodo de tiempo necesario para que el ingrediente activo dentro del producto farmacéutico se
25 convierta en un fotosensibilizador y logre una concentración efectiva en el tejido en el sitio deseado en el tracto gastrointestinal inferior;

(c) fotoactivar el fotosensibilizador; y

(d) detectar la fluorescencia a partir del
30 fotosensibilizador que indica las afecciones precancerosas y

no cancerosas.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones sólidas y a productos farmacéuticos sólidos para su uso en los métodos de diagnóstico fotodinámico del cáncer, las afecciones precancerosas y no cancerosas en la parte inferior del sistema gastrointestinal. Las composiciones farmacéuticas sólidas y los productos farmacéuticos sólidos, comprenden un ingrediente activo que es el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o un precursor o derivado de 5-ALA o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere además a métodos de diagnóstico fotodinámico del cáncer, de afecciones precancerosas y no cancerosas del tracto gastrointestinal inferior, en donde se utilizan las composiciones farmacéuticas y los productos farmacéuticos sólidos.

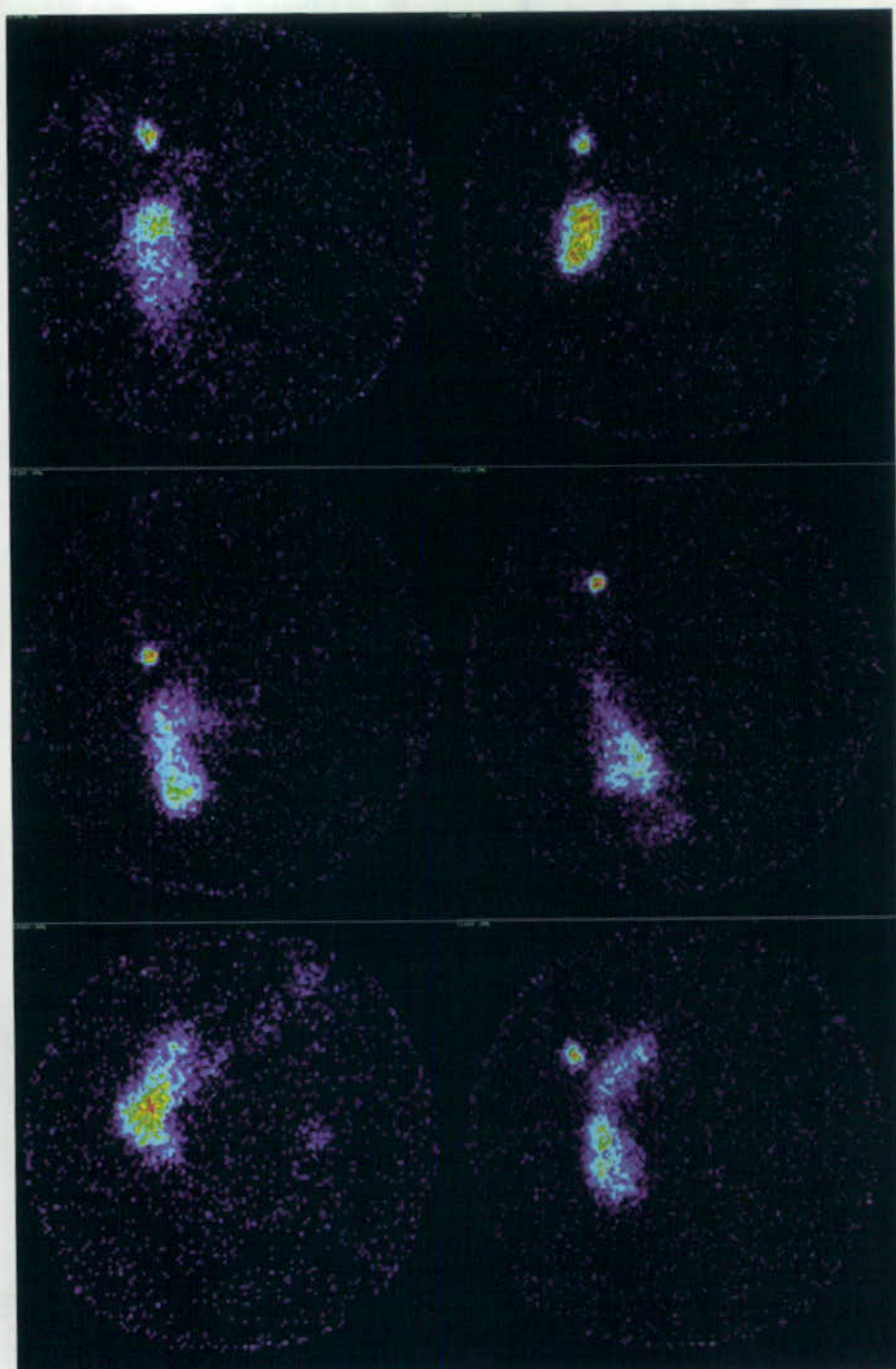


Fig. 1a

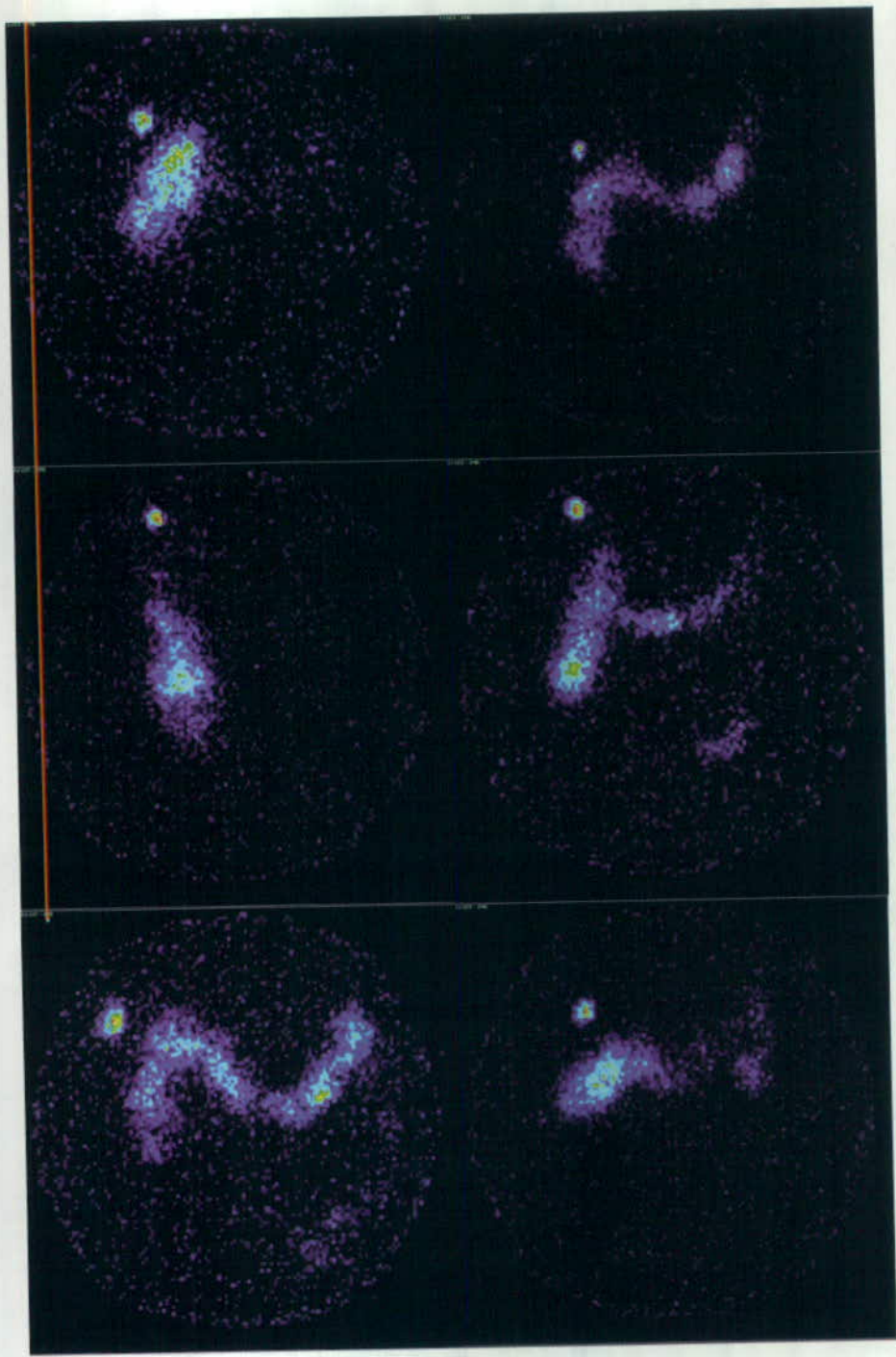


Fig. 1b

3/6

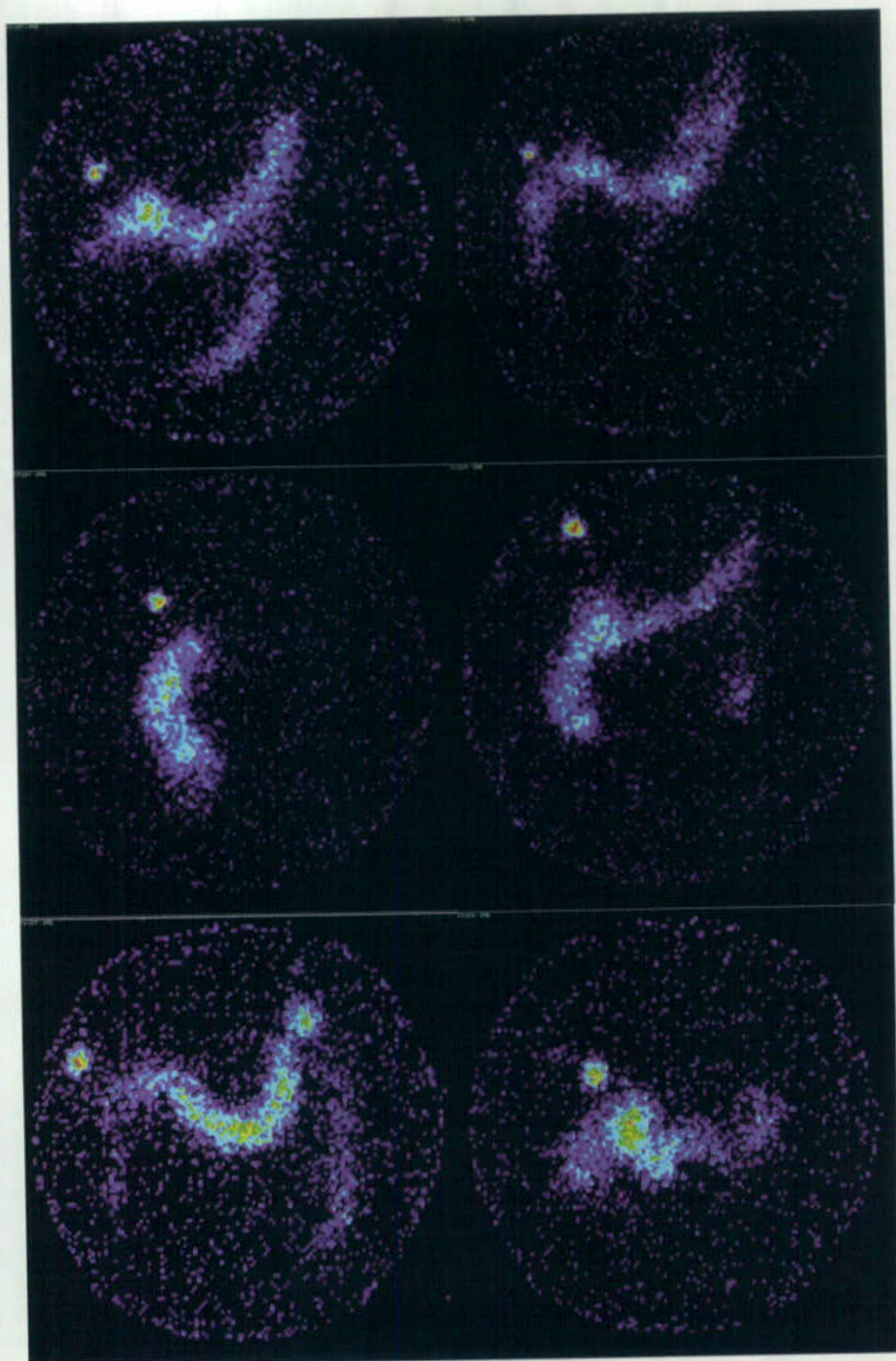


Fig. 1c

4/6

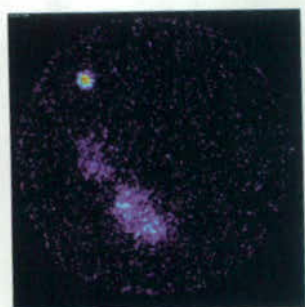


Fig. 2a

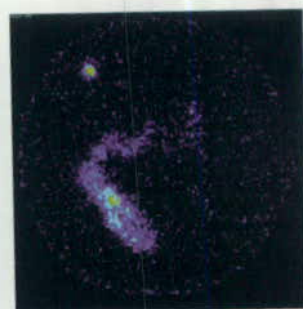
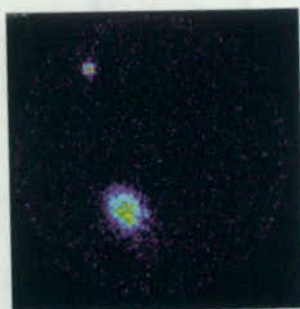


Fig. 2b

5/6

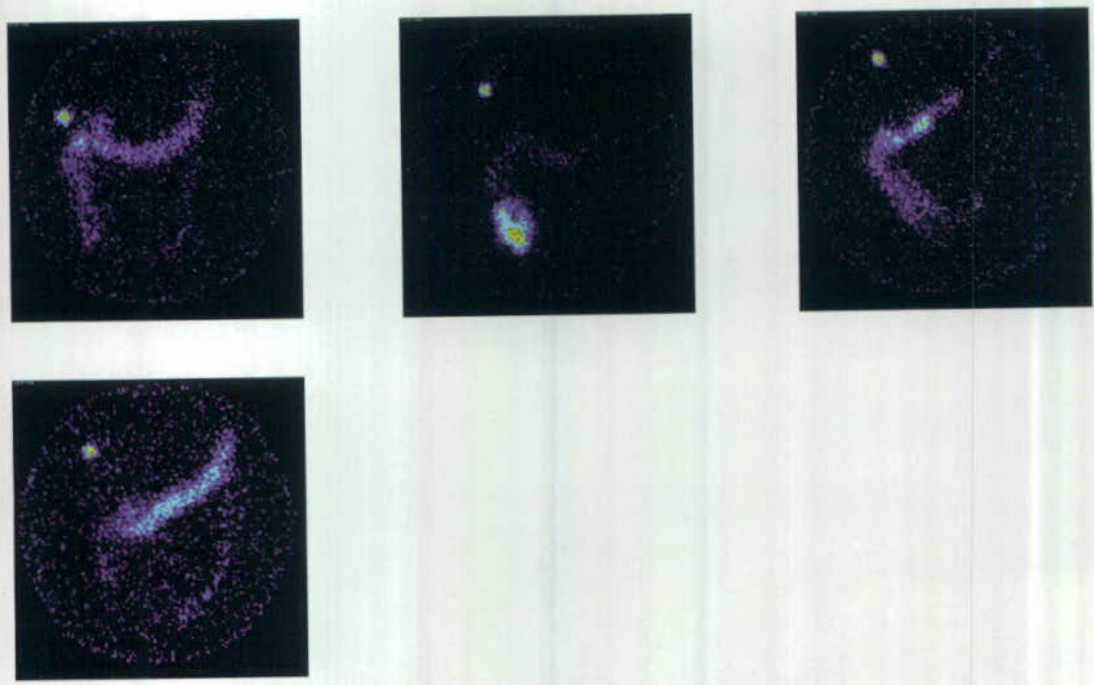


Fig. 2c

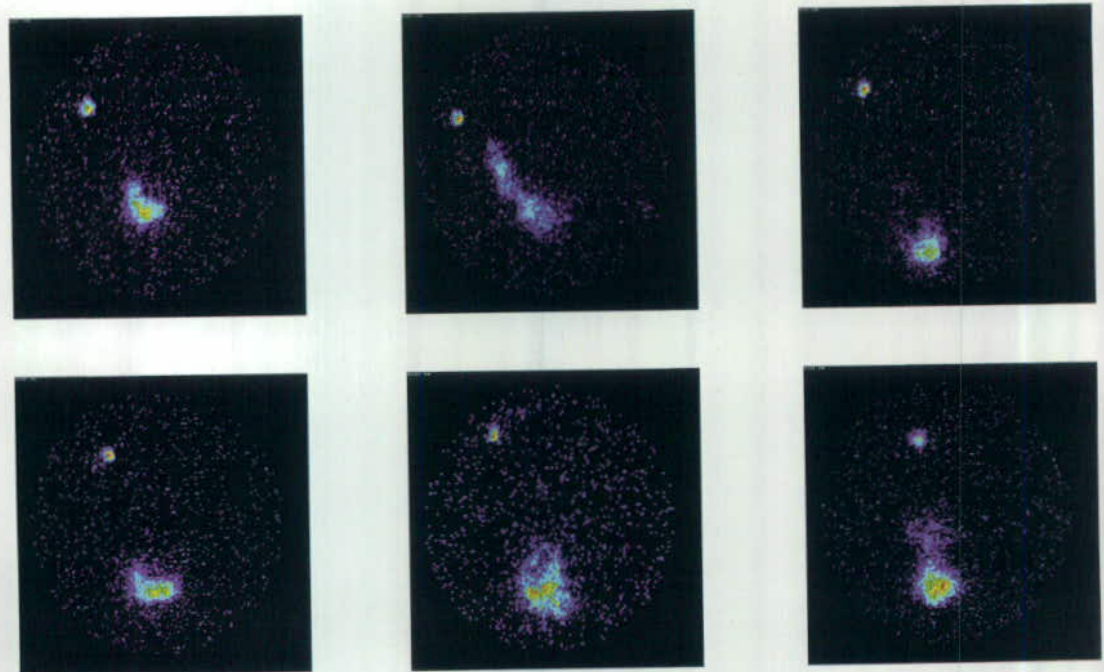


Fig. 3a

6/6

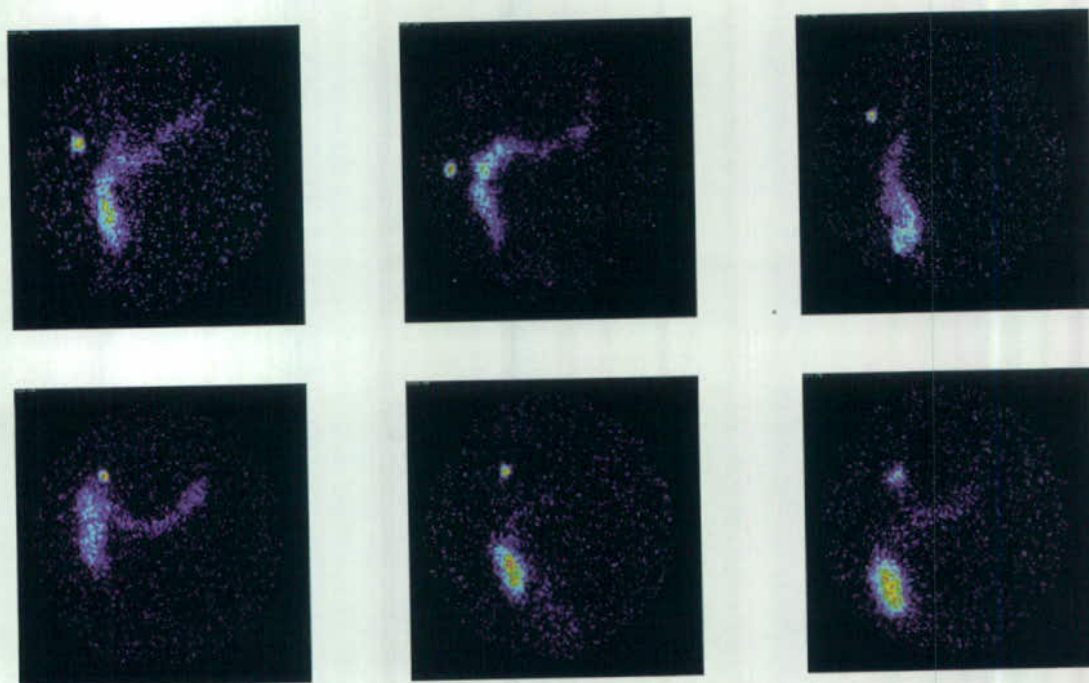


Fig. 3b

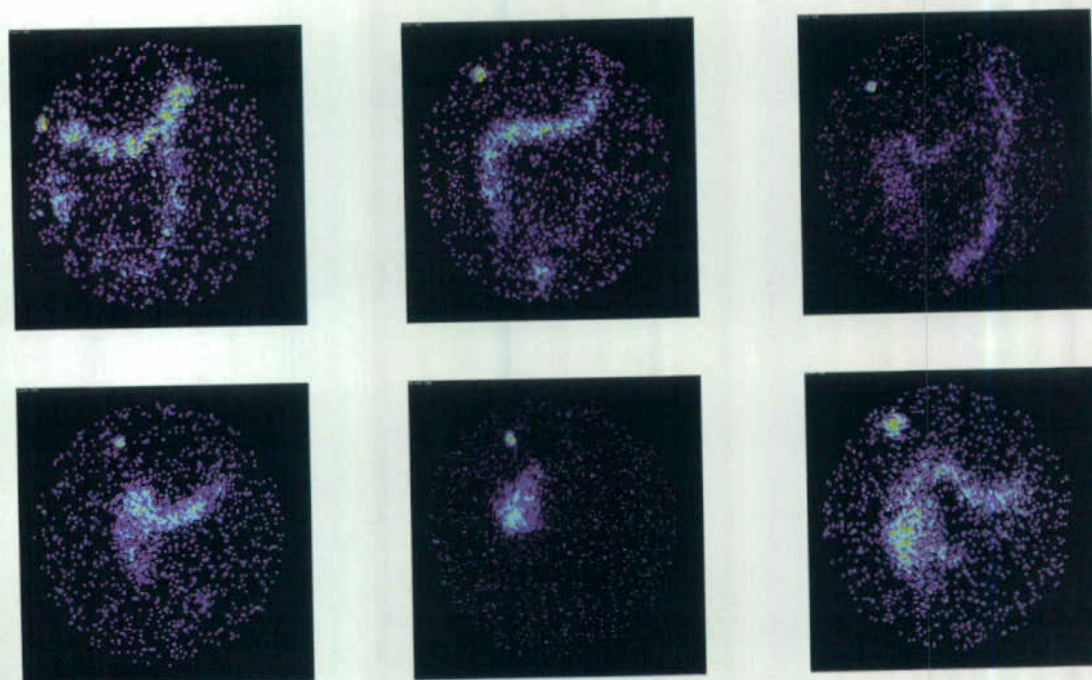


Fig. 3c

SOLID COMPOSITIONS COMPRISING 5-AMINOLEVULINIC ACID

This invention relates to solid compositions and solid pharmaceutical products for use in methods of photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower part of the gastrointestinal system. The solid pharmaceutical compositions and pharmaceutical products comprise an active ingredient which is 5-aminolevulinic acid (5-ALA) or a precursor or derivative of 5-ALA or pharmaceutically acceptable salts thereof. The invention relates further to methods of photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions of the lower gastrointestinal tract, wherein the solid pharmaceutical compositions and pharmaceutical products are used.

Photodynamic diagnosis (PDD) is a relatively new technique for the diagnosis of pre-cancerous lesions, cancer and non-cancerous diseases. PDD involves the administration of a photosensitiser or a precursor thereof to an area of interest. The photosensitiser or precursor thereof is taken up into the cells, where a precursor of a photosensitiser is converted into a photosensitiser. Upon exposure of the area of interest to light, the photosensitiser is excited and displays in response a fluorescence which is detected. The photosensitiser accumulates preferentially in metabolically active tissue, such as inflamed or neoplastic tissue; hence such tissue can be distinguished from healthy tissue. The mechanisms are still not fully understood, but studies suggest that accumulation is not due to selective uptake by cancerous cells. Rather, there are similar levels of uptake in all cell types, but the processes of conversion and elimination are different in metabolically active cells, such as neoplastic tissue, leading to a concentration gradient between e.g. inflamed/neoplastic and normal tissue.

Several photosensitisers and precursors of photosensitisers are known and described in the literature. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and certain derivatives thereof, e.g. 5-ALA esters, are precursors of photosensitisers and once taken up into cells, are converted to protoporphyrins, such as protoporphyrin IX (PpIX). Currently, one pharmaceutical product, Hexvix[®] developed by Photocure ASA (Oslo, Norway),

81

which comprises 5-ALA hexyl ester, is in clinical use for PDD of bladder cancer and pre-cancerous lesions. In the PDD procedure, Hexvix is installed into the bladder in form of an aqueous solution which is freshly prepared on site from a lyophilized power of the 5-ALA hexyl ester and a dissolution medium. This is due to the limited stability of 5-ALA and 5-ALA esters in aqueous media which limits the shelf life of water-containing pharmaceutical products in which they are present.

A number of different strategies have been adopted to try to overcome this problem. For instance, Metvix[®] by Galderma S.A, an oil-in-water emulsion (cream) for the photodynamic treatment of actinic keratosis and basal cell carcinoma, is stored in cold conditions. Levulan Kerastick[®] developed by DUSA Pharmaceuticals, a product for the photodynamic treatment of skin diseases which contains 5-ALA, is sold as a 2-compartment system comprising one compartment with freeze-dried 5-ALA and a solution of 5-ALA is prepared from the 2-compartment system immediately before application.

These approaches, however, have disadvantages. For example, it is not always convenient to transport and store medicines in cold conditions. Moreover it is also generally preferable to provide pharmaceutical compositions in a ready-to-use form as this is most convenient for medical practitioners and staff. Provision of ready-to-use forms also enables the compositions to be prepared with a reliable and accurate concentration. This is particularly important in the treatment and diagnosis of the majority of diseases including cancer where it can be critical that the correct and efficient dosage of therapeutic or diagnostic is administered.

US 2003/125388 describes an alternative approach to provide stable 5-ALA formulations wherein 5-ALA or a derivative thereof is dissolved or dispersed in a non-aqueous liquid having a dielectric constant of less than 80 at 25 °C and wherein said liquid stabilizes 5-ALA or a derivative thereof. It is hypothesized that the use of the non-aqueous liquid facilitates formation of the enol form of 5-ALA that then prevents its degradation. No stability data are shown though. Examples of suitable non-aqueous liquids mentioned in US 2003/125388 include glycerol and its mono-,

82

di- and triesters with C₁-C₂₀ carboxylic acids, propylene glycol, alcohols, ethers, esters, poly (alkylene glycols), phospholipids, DMSO, N-vinylpyrrolidone and N,N-dimethyl acetamide. This composition may form part of a kit for therapeutic or diagnostic use. The other part of the kit is a composition comprising water. In this case the two parts of the kit are mixed prior to use. The approach in US 2003/125388 therefore suffers the same disadvantage as the Levulan Kerastick® in that it is generally undesirable to provide pharmaceuticals in a form that requires the medical practitioner to formulate the pharmaceutical product that is actually administered.

10

The lower part of the gastrointestinal tract, in particular the colon and rectum, may be associated with a number of serious and life-threatening diseases like colitis, colorectal cancer, Crohn's disease, irritable bowel disease and various local infections. Potentially the most serious of these is colorectal cancer. Current diagnostic methods for colorectal cancer include monitoring of clinical symptoms like blood in the stools, lower abdominal pain or weight loss, colonoscopy and X-ray based imaging methods. The prognosis of patients with colorectal cancer depends, as with most other cancer forms, on disease stage at the time of diagnosis and especially on whether the patient has developed distant metastasis. There are several therapeutic drugs in clinical use today for treating colorectal cancer, however, current drugs have their clinical limitations and there remains a medical need for further therapeutic regimes and alternative methods of early diagnosis.

15

20

B. Mayinger et al. in Endoscopy 40, 106-109, 2008 describe a clinical study on detection of pre-malignant conditions in the colon by fluorescence endoscopy using enemas comprising 5-ALA hexyl ester dissolved in sterile phosphate buffered saline. The authors show that the use of PDD detects 28% more polyps than when using white light endoscopic imaging.

25

E. Endlicher et al. in Gastrointestinal Endoscopy 60(3), 449-454, 2004 have used 5-ALA and various 5-ALA esters, i.e. methyl ester, benzyl ester and hexyl ester for the detection of dysplastic lesions by fluorescence in chronic colitis rat models. The 5-

30

ALA and 5-ALA ester derivatives were sterile solutions which were administered as local probes. The sensitivity and specificity in these experiments was dependent on the choice of ester. With 5-ALA hexyl ester, for example, the sensitivity was 60% with a specificity of 51%.

5

The above-mentioned enemas and locally administered probes have several disadvantages when used for the diagnosis of conditions in the lower part of the gastrointestinal system. These relate to their shelf life stability and form of administration. Both the local administration of the probes as well as the administration of enemas requires the presence of health personnel such as nurses and/or physicians during administration and, in case of the enema, also during incubation. Further, the use of 5-ALA and 5-ALA ester as precursors in PDD requires their conversion into a photosensitiser, i.e. protoporphyrins, which is not an immediate process. Hence there is delay in form of an incubation period between the administration of such a precursor and the light excitation and thus diagnosis. To obtain best diagnostic results, the enema or locally administered probe should be in contact with the colon walls during such an incubation period and it may not be possible for some patients to keep an enema inside their colon for such a period.

Hence there is a need for alternative formulations of 5-ALA and 5-ALA esters and thus pharmaceutical products comprising 5-ALA and 5-ALA ester for use in PDD of the lower part of the gastrointestinal tract, in particular the colon and rectum.

In WO 2009/074811, we describe solid pharmaceutical products for use in PDD of the lower part of the gastrointestinal tract, in particular the colon and rectum. Said solid pharmaceutical products may be for oral administration or in the form of suppositories. Oral solid pharmaceutical products may be in the form of capsules, pellets, powders, tablets, granules, pills or mini-tablets said mini-tablets, powders, granules or pellets may further be provided within a capsule or compressed into a tablet.

We have now surprisingly found new and alternative solid formulations comprising 5-ALA or a derivative thereof (e.g. an ALA ester) for use in PDD of the lower part of the gastrointestinal tract, in particular the colon and rectum.

5 The new solid formulations have stability at room temperature, are – compared to enema and local probes – easier to handle for the health personnel and provide more convenience for the patients. They can further be readily delivered to the lower part of the gastrointestinal system, especially to the lowest part of the small intestine, the entire colon and rectum. Hence, they overcome the above-mentioned disadvantages
10 of the prior art and are capable of providing an effective concentration of 5-ALA or derivatives thereof at the intended site, i.e. in the lower part of the gastrointestinal tract and, which is important, may also provide a substantially homogenous (i.e. uniform) distribution of 5-ALA or a derivative thereof (e.g. an ALA ester) at said intended site.

15

Thus, viewed from a first aspect, the invention provides a solid pharmaceutical product for use in the photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract comprising

- a) an active ingredient selected from 5-ALA, a precursor of 5-ALA or a
20 derivative of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- b) one or more triglycerides; and
- c) one or more emulsifiers.

The term "solid" refers to the physical state of the pharmaceutical product, i.e. as
25 being a solid, rather than a liquid or gas. Liquids, dispersions and solutions are therefore not encompassed by this term. Further, semi-solids such as gels, ointments, pastes and creams are neither encompassed by this term. Representative examples of solid pharmaceutical products that are encompassed by the invention include capsules, tablets, pellets, granules, powder and suppositories.

30

The term "pharmaceutical product" refers to the entity that is actually administered to a subject, e.g. a human or non-human animal.

85

The term "pre-cancerous condition" denotes a disease, syndrome, or finding that, if left untreated, may lead to cancer. It is a generalized state associated with a significantly increased risk of cancer. A pre-cancerous condition may for instance
5 manifest itself by extensive/abnormal proliferation of cells, e.g. hyperplasia and neoplasia.

The term "non-cancerous conditions" include disease conditions like colitis, Crohn's disease, irritable bowel disease and other viral, bacterial or fungal infections or
10 inflammation located in the lower gastrointestinal tract.

The term "active ingredient" denotes 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof, precursors of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof and derivatives of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof.
15

The term "5-ALA" denotes 5-aminolevulinic acid, i.e. 5-amino-4-oxo-pentanoic acid.

The term "precursor of 5-ALA" denotes compounds which are converted metabolically to 5-ALA and are thus essentially equivalent thereto. Thus the term
20 "precursor of 5-ALA" covers biological precursors for protoporphyrin in the metabolic pathway for haem biosynthesis.

The term "derivative of 5-ALA" includes chemically modified 5-ALA, for example
25 esters.

The term "pharmaceutically acceptable salt" denotes a salt that is suitable for being used in the solid pharmaceutical product and which fulfils the requirements related to for instance safety, bioavailability and tolerability (see for instance P. H. Stahl et al. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta,
30 Zurich, 2002)

86

The pharmaceutical products of the invention are solid when administered to a subject, e.g. a human or non-human animal. Preferred solid pharmaceutical products of the invention are solid at a temperature of at least 18 °C, more preferably at a temperature of at least 25 °C, still more preferably at a temperature of at least 30 °C.

5

If the solid pharmaceutical product is not in the form of a suppository, such solid pharmaceutical products of the invention are most preferably solid at a temperature of at least 40 °C.

10 If the solid pharmaceutical product is in the form of a suppository, such solid pharmaceutical products of the invention are most preferably solid at room temperature and will melt/dissolve at body temperature of the subject, i.e. human or non-human animal to whom it is administered to.

15 In a preferred embodiment, the solid pharmaceutical products according to the invention are for use in photodynamic diagnosis of cancer and pre-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract, preferably in the colon and rectum.

20 The use of 5-ALA and derivatives thereof, e.g. 5-ALA esters in PDT and PDD is well known in the scientific and patent literature, see, for example, WO 96/28412, WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120, WO 2003/041673 and US 6,034,267, the contents of which are incorporated herein by reference. All such derivatives of 5-ALA and their pharmaceutically acceptable salts are suitable for use in the methods herein
25 described.

The synthesis of 5-ALA is known in the art. Further, 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof are commercially available, for instance from Sigma Aldrich.

30

The 5-ALA derivatives useful in accordance with the invention may be any derivative of 5-ALA capable of forming protoporphyrins, e.g. PpIX or PpIX

derivatives *in vivo*. Typically, such derivatives will be a precursor of PpIX or of a PpIX derivative, e.g. a PpIX ester in the biosynthetic pathway for haem and which are therefore capable of inducing an accumulation of PpIX following administration *in vivo*. Suitable precursors of PpIX or PpIX derivatives include 5-ALA prodrugs which might be able to form 5-ALA *in vivo* as an intermediate in the biosynthesis of PpIX or which may be converted, e.g. enzymatically, to porphyrins without forming 5-ALA as an intermediate. 5-ALA esters and pharmaceutically acceptable salts thereof are among the preferred compounds for use in the invention described herein.

Esters of 5-ALA which are optionally N-substituted are preferred for use in the invention. Those compounds in which the 5-amino group is unsubstituted, i.e. 5-ALA esters, are particularly preferred. Such compounds are generally known and described in the literature; see, for example, WO 96/28412 and WO 02/10120 to Photocure ASA, the contents of which are incorporated herein by reference.

Esters of 5-ALA with substituted or unsubstituted alkanols, i.e. alkyl esters and substituted alkyl esters, and pharmaceutically acceptable salts thereof, are especially preferred derivatives of 5-ALA for use in the invention. Examples of such compounds include those of general formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein

R^1 represents a substituted or unsubstituted alkyl group; and

R^2 each independently represents a hydrogen atom or a group R^1

As used herein, the term "alkyl", unless stated otherwise, includes any long or short chain, cyclic, straight-chained or branched saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon group. Unsaturated alkyl groups may be mono- or polyunsaturated and include both alkenyl and alkynyl groups. Unless stated otherwise, such alkyl groups

may contain up to 40 carbon atoms. However, alkyl groups containing up to 30 carbon atoms, preferably up to 10, particularly preferably up to 8, especially preferably up to 6 carbon atoms are preferred.

- 5 In compounds of formula I, the R^1 groups are substituted or unsubstituted alkyl groups. If R^1 is a substituted alkyl group, one or more substituents are either attached to the alkyl group and/or interrupt the alkyl group. Suitable substituents that are attached to the alkyl group are those selected from hydroxy, alkoxy, acyloxy, alkoxycarbonyloxy, amino, aryl, nitro, oxo, fluoro, $-SR_3$, $-NR_3^2$ and $-PR_3^2$, wherein
- 10 R^3 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group. Suitable substituents that interrupt the alkyl group are those selected from $-O-$, $-NR_3-$, $-S-$ or $-PR_3$.

In a preferred embodiment, R^1 is an alkyl group substituted with one or more aryl substituents, i.e. aryl groups, preferably substituted with one aryl group.

15

As used herein, the term "aryl group" denotes an aromatic group which may or may not contain heteroatoms like nitrogen, oxygen or sulfur. Aryl groups which do not contain heteroatoms are preferred. Preferred aryl groups comprise up to 20 carbon atoms, more preferably up to 12 carbon atoms, for example, 10 or 6 carbon atoms.

- 20 Preferred embodiments of aryl groups are phenyl and naphthyl, especially phenyl. Further, the aryl group may optionally be substituted by one or more, more preferably one or two, substituents. Preferably, the aryl group is substituted at the meta or para position, most preferably the para position. Suitable substituents include halo alkyl, e.g. trifluoromethyl, alkoxy, preferably alkoxy groups containing
- 25 1 to 6 carbon atoms, halo, e.g. iodo, bromo, chloro or fluoro, preferably chloro and fluoro, nitro and C_{1-6} alkyl, preferably C_{1-4} alkyl. Preferred C_{1-6} alkyl groups include methyl, isopropyl and t-butyl, particularly methyl. Particularly preferred aryl substituents are chloro and nitro. However, still more preferably the aryl group is unsubstituted.

30

Preferred such aryl substituted R^1 groups are benzyl, 4-isopropylbenzyl, 4-methylbenzyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-[t-butyl]benzyl, 4-

[trifluoromethyl]benzyl, 4-methoxybenzyl, 3,4-[di-chloro]benzyl, 4-chlorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 2-fluorobenzyl, 3-fluorobenzyl, 2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl, 3-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 2-phenylethyl, 4-phenylbutyl, 3-pyridinyl-methyl, 4-diphenyl-methyl and benzyl-5-[(1-acetyloxyethoxy)-carbonyl]. More preferred such
5 R¹ groups are benzyl, 4-isopropylbenzyl, 4-methylbenzyl 4-nitrobenzyl and 4-chlorobenzyl. Most preferred is benzyl.

If R¹ is a substituted alkyl group, one or more oxo substituents are preferred. Preferably, such groups are straight-chained C₄₋₁₂ alkyl groups which are substituted
10 by one or more oxo groups, preferably by one to five oxo groups. The oxo groups are preferably present in the substituted alkyl group in an alternating order, i.e. resulting in short polyethylene glycol substituents. Preferred examples of such groups include 3,6-dioxa-1-octyl and 3,6,9-trioxa-1-decyl.

15 If R¹ is an unsubstituted alkyl group, R¹ groups that are saturated straight-chained or branched alkyl groups are preferred. If R¹ is a saturated straight-chained alkyl group, C₁₋₁₀ straight-chained alkyl group are preferred. Representative examples of suitable straight-chained alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl and n-octyl. Particularly preferred are C₁₋₆ straight-chained alkyl group, most
20 particularly preferred are methyl and n-hexyl. If R¹ is a saturated branched alkyl group, such branched alkyl groups preferably consist of a stem of 4 to 8, preferably 5 to 8 straight-chained carbon atoms and said stem is branched by one or more C₁₋₆ alkyl groups, preferably C₁₋₂ alkyl groups. Examples of such saturated branched alkyl groups include 2-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1-ethylbutyl and 3,3-dimethyl-
25 1-butyl.

In compounds of formula I, each R² independently represents a hydrogen atom or a group R¹. Particularly preferred for use in the invention are those compounds of
30 formula I in which at least one R² represents a hydrogen atom. In especially preferred compounds each R² represents a hydrogen atom.

Preferably, compounds of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof are used in the solid pharmaceutical product of the invention, wherein R^1 is methyl or hexyl, more preferably n-hexyl and both R^2 represent hydrogen, i.e. 5-ALA methyl ester, 5-ALA hexyl ester and pharmaceutically acceptable salts thereof, preferably the HCl salts. The preferred compound for use in the solid pharmaceutical product of the invention is 5-ALA hexyl ester and pharmaceutically acceptable salts thereof, preferably the HCl salt or sulfonic acid salts or sulfonic acid derivative salts.

5-ALA esters and pharmaceutically acceptable salts thereof for use in the invention may be prepared by any conventional procedure available in the art, e.g. as described in WO 96/28412 and WO 02/10120. Briefly, 5-ALA esters may be prepared by reaction of 5-ALA with the appropriate alcohol in the presence of a catalyst, e.g. an acid. Pharmaceutically acceptable salts of 5-ALA esters may be prepared as described before by reaction of a pharmaceutically acceptable 5-ALA salt, e.g. 5-ALA hydrochloride with the appropriate alcohol. Alternatively compounds for use in the invention like 5-ALA methyl ester or 5-ALA hexyl ester may be available commercially, e.g. from Photocure ASA, Norway.

The 5-ALA esters for use in the invention may be in the form of a free amine, e.g. $-NH_2$, $-NHR^2$ or $-NR^2R^2$ or preferably in the form of a pharmaceutically acceptable salt. Such salts preferably are acid addition salts with pharmaceutically acceptable organic or inorganic acids. Suitable acids include, for example, hydrochloric, nitric, hydrobromic, phosphoric, sulfuric, sulfonic and sulfonic acid derivatives, the latter are described in WO2005/092838 to Photocure ASA, the entire contents of which are incorporated herein by reference. A preferred acid is hydrochloride acid, HCl, sulfonic acid and sulfonic acid derivatives. Procedures for salt formation are conventional in the art.

Thus, a preferred embodiment of the invention is a solid pharmaceutical product for use in the photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract comprising

- 91
- a) a derivative of 5-ALA or a pharmaceutically salt thereof, preferably a 5-ALA ester or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - b) one or more triglycerides; and
 - c) one or more emulsifiers.

5

In a preferred embodiment, said 5-ALA ester is a compound of formula (I) or an pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 represents an unsubstituted alkyl group, preferably an unsubstituted saturated straight-chained or branched alkyl group, more preferably an unsubstituted saturated straight-chained C_{1-10} alkyl group.

10

More preferably, said 5-ALA ester is 5-ALA hexyl ester and in a further preferred embodiment, said pharmaceutically acceptable salt of 5-ALA hexyl ester is the HCl salt or a sulfonic acid salt or sulfonic acid derivative salt, such as mesylate, tosylate or napsylate.

15

The compounds hereinbefore described may be used for the manufacture of the solid pharmaceutical product according to the invention in any conventional manner. The desired concentration of 5-ALA or derivative of 5-ALA or precursor of 5-ALA in the pharmaceutical products of the invention will vary depending on several factors including the nature of the compound, the nature and form of the product in which this is presented, the intended mode of administration and the subject, i.e. the human or non-human animal, to be treated. Generally, however, the concentration of 5-ALA or derivative of 5-ALA or precursor of 5-ALA or pharmaceutically acceptable salts thereof is conveniently in the range 1 to 50%, preferably 1 to 40%, e.g. 2 to 35%, more preferably 5 to 30% by weight of the total weight of the sum of ingredients a) plus b) plus c).

25

The solid pharmaceutical products according to the invention comprise one or more triglycerides, i.e. triacylglycerols. The triglyceride is comprised of one molecule glycerol and 3 fatty acid molecules. The 3 fatty acids may be identical or different fatty acids.

30

92

The triglycerides may be solid or liquid at room temperature, i.e. at temperatures of about 18 °C to about 25 °C. Solid triglycerides are commonly denoted fat, while liquid triglycerides are commonly denoted oil. If solid triglycerides are used, said solid triglycerides have preferably a melting point of below or at the body temperature of the human or non-human animal the solid pharmaceutical product is administered to. In a preferred embodiment the solid pharmaceutical product is administered to a human and the melting point of a solid triglyceride comprised in said pharmaceutical product is between about 26 °C and 37 °C.

10 The triglycerides may be synthetic, semi-synthetic or of animal and/or vegetable origin. The triglycerides may be pure/isolated triglycerides or a part of a mixture, such as a mixture of triglycerides, monoglycerides and/or diglycerides and/or free fatty acids and/or unsaponifiable lipids. Such mixtures are typically found edible oils of animal and/or vegetable origin. If the triglycerides are part of a mixture, they preferably constitute the major part of said mixture. In the following, such mixtures are also denoted "triglycerides".

Since the triglycerides are used in the pharmaceutical product according to the invention, which will be used in a human or non-human animal, they need to be of pharmaceutical grade and fulfill the requirements and standards of such products with regard to physiological acceptance, tolerability and safety.

Further, the triglycerides should be inert compounds, i.e. compounds which do not react with the active ingredient a) or which do not promote degradation of the active ingredient.

The term "one or more triglycerides" means that the solid pharmaceutical product according to the invention contains one triglyceride or several different triglycerides. By way of example, the solid pharmaceutical product may contain tricaprylin (caprylic acid triglyceride) or tricaprylin and caprylic/capric triglyceride. Further, by way of example the solid pharmaceutical product may contain soybean oil, which is

a mixture of triglycerides of alpha-linolenic acid, linoleic acid, oleic acid, stearic acid and palmitic acid.

Preferred triglycerides are selected from edible oils of animal and/or vegetable origin and/or fractions thereof, such as soybean oil, palm oil, palm kernel oil, corn oil, olive oil, almond oil, safflower oil, peanut oil, coconut oil, sunflower oil, castor oil, pine oil, jojoba oil, cocoa butter, and palm olein. Further examples of preferred triglycerides are illipe butter, shea butter, cocoa butter, kokum butter, sal butter and other natural oils or fractions thereof. Other examples of preferred triglycerides include hydrogenated or partially hydrogenated triglycerides selected from partially or fully hydrogenated soybean oil, rapeseed oil, cottonseed oil, sunflower oil, coconut oil and fractions thereof. The triglycerides may also be synthetic or semi-synthetic triglycerides, such as medium-chain triglycerides (MCT).

In a preferred embodiment, the triglyceride is a triglyceride of glycerol and 3 identical or different C₂-C₂₂ fatty acids, more preferably 3 identical or different C₄-C₁₈ fatty acids, even more preferably 3 identical or different C₆-C₁₈ fatty acids and most preferably 3 identical or different C₆-C₁₂ fatty acids. In a more preferred embodiment, the triglyceride is a triglyceride of glycerol and 3 identical C₂-C₂₂ fatty acids, more preferably 3 identical C₄-C₁₈ fatty acids, even more preferably 3 identical C₆-C₁₈ fatty acids and most preferably 3 identical C₆-C₁₂ fatty acids.

Most preferred solid triglycerides are cocoa butter, tallow, hard fat, hydrogenated coco-glycerides, hydrogenated palm oil, tristearin, tripalmitin and trimyristin. Such solid triglycerides are especially preferred if the solid pharmaceutical product is a suppository. For suppositories, hydrogenated coco-glycerides, optionally mixed with glyceryl ricinoleate, e.g. those marketed under the name "Witepsol®" and "Massa Estarinum®" are preferred, more preferably those hydrogenated coco-glycerides with a low hydroxyl value and a melting point between 31 °C and 38 °C, i.e. Witepsol H 32, Witepsol H 35, Witepsol H 37 and Massa Estarinum® 299.

Most preferred liquid triglycerides are tricaprylin, tricaproin, triheptanoin, caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric/linoleic triglyceride and caprylic/capric/succinic triglyceride, some of these liquid triglycerides are marketed under the name "Miglyol®", e.g. with Miglyol 812 being caprylic/capric triglyceride, Miglyol 818 being caprylic/capric/linoleic triglyceride and Miglyol 808 being tricaprylin. A manufacturer of such triglycerides is for instance Sasol, Witten, Germany.

Generally, the amount of triglyceride in the pharmaceutical product of the invention is 50 to 90%, more preferably 60 to 80% by weight of the total weight of the sum of ingredients a) plus b) plus c).

The triglycerides used in the invention may be prepared using standard processes and procedures well-known in the art, and are generally commercially available from various manufacturers such like Sasol, Croda, Cognis, Gattefossé and others.

The solid pharmaceutical products according to the invention comprise one or more emulsifiers.

An emulsifier, also known as a surfactant, surface active material or emulgent, is a substance which stabilizes an emulsion. A wide variety of emulsifiers are used to prepare emulsions which can be used in a pharmaceutical product.

The term "one or more emulsifier" means that the solid pharmaceutical product according to the invention contains one emulsifier or several different emulsifiers.

The emulsifier used in the solid pharmaceutical product of the invention may be solid or liquid at room temperature, i.e. at temperatures of about 18 °C to about 25 °C.

In a preferred embodiment, emulsifiers are non-ionic emulsifiers.

Preferred non-ionic emulsifiers are selected from the group of short chain partial glycerides, i.e. esters of glycerol with short chain fatty acids, whereby only a part of the existing hydroxyl groups are esterified, i.e. mono- or diglycerides or mixtures of mono- and diglycerides. Preferred partial glycerides are mono- or diglycerides or mixtures of mono- and diglycerides of C₆-C₁₀ fatty acids.

Yet other preferred non-ionic emulsifiers are esters of glycerol with fatty acids and alpha-hydroxy acids, for instance glyceryl stearate citrate, glyceryl citrate/lactate/oleate/linoleate, glyceryl cocoate/citrate/lactate and glyceryl isostearate.

Yet other preferred non-ionic emulsifiers are fatty alcohols and/or ethoxylated fatty alcohols like cetostearyl alcohol or cetomacrogol.

Yet other preferred non-ionic emulsifiers are ethoxylated fatty acids, like ethoxylated castor oil.

Yet other preferred non-ionic emulsifiers are non-ethoxylated and ethoxylated esters of sorbitan and fatty acids, sold under the name "Span" and "Tween", i.e. polysorbates, preferably (polyoxyethylene) sorbitan monolaurate, (polyoxyethylene) sorbitan monopalmitate, (polyoxyethylene) sorbitan monostearate, (polyoxyethylene) sorbitan monooleate, (polyoxyethylene) sorbitan tristearate or (polyoxyethylene) sorbitan trioleate.

Yet other preferred non-ionic emulsifiers are lecithins, e. g. egg yolk lecithin or soybean lecithin or phospholipids derived from lecithin, preferably phosphatidylcholine.

Yet other preferred non-ionic emulsifiers are polyethylene glycol based compounds like polyethylene glycol 400 monostearate.

Yet other preferred non-ionic emulsifiers are ethoxylated glycerides, like ethoxylated caprylocaproyl glyceride or products obtained from the reaction of polyethylene glycol and natural or hydrogenated oils, such as palm kernel oil, hydrogenated palm kernel oil, castor oil, hydrogenated castor oil, almond oil, apricot kernel oil and the like.

These latter non-ionic emulsifiers are more preferred and preferred examples are lauroyl macrogol-32 glyceride, Gelucire® 44/14 (Gattefossé); stearyl macrogol glyceride, Gelucire® 50/13 (Gattefossé); PEG-50 castor oil, Emalex C-50 (Nihon Emulsion); Eumulgin® HRE 40 (Cognis); PEG-45 hydrogenated castor oil, PEG-8 caprylic/capric glycerides, Labrasol® (Gattefossé); either alone or in a mixture with other emulsifiers. In a preferred embodiment, several Gelucires are mixed such as instance Gelucire® 44/14 with Gelucire® 50/02 (saturated polyglycolized glycerides), or Gelucire® 33/01 (glycerol esters of C8-C18 saturated fatty acids).

Yet other more preferred non-ionic emulsifiers are poloxamers, i.e. triblock copolymers composed of a central hydrophobic chain of polyoxypropylene flanked by two hydrophilic chains of polyoxyethylene. Poloxamers are also known by the trade name Pluronics®. Most preferred poloxamers are those which are liquid and have a pH below 7, preferably below 6 such as Pluronic® L43, HLB 7-12 and Pluronic® L44, HLB 12-18, either alone or in a mixture with other emulsifiers, preferably other poloxamers such as Pluronic® F68.

If the active ingredient a) is a C₁-C₁₀ alkyl ester of 5-ALA or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably non-ionic emulsifiers with high hydrophilic-lipophilic balance values (HLB values) are used, even more preferably with a HLB value of at least 7, preferably with a HLB value of at least 12, more preferably with an HLB value of about 12 – 18. If more than one emulsifier is used, it is also possible to use an emulsifier with an HLB value below 7 or above 18, provided that the resulting mixture of emulsifiers has a HLB value of at least 7 and preferably a HLB value of about 12-18.

97

Generally, the emulsifier is present in the solid pharmaceutical product in an amount necessary to promote uniform distribution of the pharmaceutical product at the site of use, e.g. in the colon and rectum. Suitably, amount of the emulsifier is chosen in view of the amount of triglycerides. Preferably, the emulsifier is present in the pharmaceutical product of the invention, in an amount of about 0.5 to 50%, preferably 1 to 35%, more preferably 2 to 30% by weight of the total weight of the solid pharmaceutical product.

The emulsifiers used in the invention may be prepared using standard processes and procedures well-known in the art, although many are available commercially from various manufacturers such like Sasol, Croda, Cognis, Gattefossé, American Lecithin Company, BASF, Cytec and others.

The solid pharmaceutical product further comprises

- d) optionally one or more mucoadhesives
- e) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients other than b), and c);
- f) optionally one or more surface penetration agents; and
- g) optionally one or more chelating agents.

The solid pharmaceutical product according to the invention optionally comprises one or more mucoadhesives, i.e. one mucoadhesive or several different mucoadhesives.

The term "mucoadhesive" denotes a compound which exhibits an affinity for a mucosa surface, i.e. adhere to that surface through the formation of bonds which are generally non-covalent in nature, whether binding occurs through interaction with the mucous and/or the underlying cells. In the context of the invention, the mucosa surface is a mucosa surface of the lower gastrointestinal tract, in particular the mucosa of the colon and the rectum.

98

The mucoadhesive which is optionally present in the solid pharmaceutical product of the invention is preferably a mucoadhesive that is not degraded or metabolized by bacterial and non-bacterial enzymes present in the lower gastrointestinal tract, in particular in the colon and the rectum.

5

Mucoadhesives which may be used in the solid pharmaceutical products of the invention may be natural or synthetic compounds, polyanionic, polycationic or neutral, water-soluble or water-insoluble, but are preferably large, e. g. having a molecular weight of 500 kDa to 3000 kDa, e. g. 1000 kDa to 2000 kDa, water-insoluble cross-linked, e. g. containing 0.05 % to 2 % cross-linker by weight of the total polymer, prior to any hydration, water-swelling polymers capable of forming hydrogen bonds. Preferably such mucoadhesive compounds have a mucoadhesive force greater than 100, especially preferably greater than 120, particularly greater than 150, expressed as a percent relative to a standard in vitro, as assessed according to the method of Smart et al., 1984, J. Pharm. Pharmacol., 36, pp 295-299.

10
15

Preferred mucoadhesives are selected from polysaccharides, preferably dextran, pectin, amylopectin or agar; gums, preferably guar gum or locust bean gum; salts of alginic acid, preferably sodium alginate or magnesium alginate; poly(acrylic acid) and crosslinked or non-crosslinked copolymers of poly(acrylic acid) and derivatives of poly(acrylic acid) such as salts and esters like for instance carbomer (carbopol).

20

When present, the mucoadhesives may conveniently be provided in a concentration range of 0.05 to 50%, preferably 0.1 to 25%, e.g. 0.2 to 10% by weight of the total weight of the solid pharmaceutical product according to the invention.

25

The solid pharmaceutical product according to the invention optionally comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients which are different from the excipients b), c) and the optional excipient d). Such optional one or more pharmaceutically acceptable excipients may be selected from the group of antiadherents, fillers, binders, flavors, colors, odor enhancers, glidants, lubricants, disintegrants, solvents or preservatives. The skilled man will be able to select

30

99

suitable excipients based on, for example, the route of administration chosen. Excipients that may be used in the pharmaceutical products herein described are listed in various handbooks (e.g. D.E. Bugay and W.P. Findlay (Eds) Pharmaceutical excipients (Marcel Dekker, New York, 1999), E-M Hoepfner, A. Reng and P.C. Schmidt (Eds) Fiedler Encyclopedia of Excipients for
5 Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas (Edition Cantor, Munich, 2002) and H.P. Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (Edition Cantor Aulendorf, 1989)).

10 If the solid pharmaceutical product according to the invention optionally comprises one or more pharmaceutically acceptable solvents, such solvents may be a free fatty acid, a free fatty alcohol, an aqueous solution, e.g. a buffer, or water. However, it is preferred that the solid pharmaceutical product according to the invention does not contain any water, i.e. is water-free. By water-free, it is meant that no water is added
15 to the solid pharmaceutical product and that any measurable water content of the product is due to water possibly contained in any of the ingredients a)-g).

The solid pharmaceutical product according to the invention optionally comprises one or more surface penetration assisting agents. Such agents may have a beneficial
20 effect in enhancing the photosensitizing effect of 5-ALA, the derivative of 5-ALA or the precursor of 5-ALA present in the pharmaceutical products of the invention.

Surface penetration assisting agents, especially dialkylsulphoxides such as dimethylsulphoxide (DMSO) may therefore be included in the products. The surface
25 penetration assisting agent may be any of the skin penetration assisting agents described in the pharmaceutical literature, e.g. chelators (e.g. EDTA), surfactants (e.g. sodium dodecyl sulfate), non-surfactants, bile salts (sodium deoxycholate) and fatty acids (e.g. oleic acid). Examples of appropriate surface penetration assisting agents include isopropanol, 1-[2-(decylthio)ethyl]-azacyclopentan-2-one (HPE-101
30 available from Hisamitsu), DMSO and other dialkylsulphoxides, in particular n-decylmethyl sulphoxide (NDMS), dimethylsulphacetamide, dimethylformamide (DMFA), dimethylacetamide, isopropylmyristate, oleyl alcohol and oleic acid,

various pyrrolidone derivatives (Woodford et al., J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5: 167-177) and Azone® (Stoughton et al., Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9: 725-744) or mixtures thereof.

- 5 The use of glycols such as propylene glycol as surface penetration assisting agents is not recommended since it may promote the degradation of the active ingredient a) in the solid pharmaceutical product according to the invention.

- 10 The surface penetration assisting agent may conveniently be provided in a concentration range of 0.2 to 50 % by weight of the total weight of the pharmaceutical product in which it is present, e.g. about 0.5 to 5% by weight of the total weight of the solid pharmaceutical product in which it is present.

- 15 The solid pharmaceutical product according to the invention optionally comprises one or more chelating agents. Such agents may also have a beneficial effect in enhancing the photosensitizing effect of 5-ALA, the derivative of 5-ALA or the precursor of 5-ALA present in the pharmaceutical products of the invention.

- 20 Chelating agents may, for example, be included in order to enhance the accumulation of PpIX since the chelation of iron by the chelating agent prevents its incorporation into PpIX to form haem by the action of the enzyme ferrochelatase, thereby leading to a build up of PpIX. The photosensitizing effect is therefore enhanced.

- 25 Suitable chelating agents that may be included in the solid pharmaceutical product aminopolycarboxylic acids, such as any of the chelants described in the literature for metal detoxification or for the chelation of paramagnetic metal ions in magnetic resonance imaging contrast agents. Particular mention may be made of EDTA, CDTA (cyclohexane triamine tetraacetic acid), DTPA and DOTA and well known
30 derivatives and analogues thereof. EDTA and DTPA are particularly preferred. Other suitable chelating agents are desferrioxamine and siderophores and they may

be used alone or in conjunction with aminopolycarboxylic acid chelating agents such as EDTA.

Some of the above-mentioned chelating agents do also exhibit surface penetration assisting agent properties, e.g. EDTA.

Where present, the chelating agent may conveniently be used at a concentration of 0.01 to 12%, e.g. 0.1 to 10% by weight of the total weight of the solid pharmaceutical product.

10

The solid pharmaceutical products according to the invention are either for oral or rectal administration, preferably for oral administration.

For rectal administration (rectal insertion), the solid pharmaceutical product according to the invention is preferably provided in form of a suppository.

Preferably, a solid pharmaceutical product according to the invention which is provided in the form of a suppository (hereinafter denoted "suppository of the invention") comprises as one or more triglycerides b) one or more solid triglycerides having a melting point of below or at the body temperature of the human or non-human animal the suppository is administered to. In a preferred embodiment the suppository is administered to a human and the melting point of said one or more solid triglycerides is between about 26 °C and 37 °C. Preferred such solid triglycerides are cocoa butter, tallow, hard fat, hydrogenated coco-glycerides, more preferably hydrogenated coco-glycerides, e.g. those marketed under the name "Witepsol®" and "Massa Estarinum®" (e.g. by Sasol), even more preferably those hydrogenated coco-glycerides with a low hydroxyl value and a melting point between 31 °C and 38 °C, i.e. Witepsol® H 32, Witepsol® H 35, Witepsol® H 37 and Massa Estarinum® 299. Solid triglycerides which have a melting point above body temperature, e.g. hydrogenated palm oil, tristearin, tripalmitin or trimyristin, may be used in a mixture with liquid or solid triglycerides, as long as the melting point of said mixture is between about 26 °C and 37 °C.

102

Preferably, a solid pharmaceutical product according to the invention which is provided in the form of a suppository (hereinafter denoted "suppository of the invention") comprises as one or more emulsifiers lecithin, phosphatidylcholine, poloxamers, ethoxylated fatty alcohols or products obtained from the reaction of polyethylene glycol and natural or hydrogenated oils.

The suppository may be prepared by any conventional method, e.g. by direct compression of the compounds a)-c) and optionally d)-h), by compression after granulation or by molding, e.g. by melting the one or more solid triglycerides, mixing them with the active ingredient, the one or more emulsifiers and optional other compounds and pouring the mixture into a casting mould where it cools and hardens.

If the solid pharmaceutical product is in the form of a suppository for rectal administration, the active ingredient needs to be released from the suppository at or slightly below body temperature of the subject, e.g. human or non-human animal, the suppository is administered to. Thus, preferred solid pharmaceutical product which are in the form of a suppository are solid at a temperature of below the body temperature of the subject they are administered to, more they are solid at a temperature of at least 30 °C and melt at temperatures above, e.g. in the range of 31 °C to about 42 °C. If the subject is a human, they preferably melt in the range of about 31 °C to about 37 °C.

For oral administration, the solid pharmaceutical product according to the invention is provided in conventional solid form, e.g. powder, granule, pellet, tablet or capsule, whereby said capsules contain the ingredients a)-c) and optional ingredients d)-g) in the form of powder, granules, pellets, mini-tablets or as a semi-solid or liquid.

In one preferred embodiment, a solid pharmaceutical product according to the invention which is provided in the form of a capsule comprises as one or more

- triglycerides b) one or more liquid triglycerides, preferably selected from triglycerides of glycerol and 3 identical or different C₂-C₂₂ fatty acids, more preferably 3 identical or different C₄-C₁₈ fatty acids, even more preferably 3 identical or different C₆-C₁₈ fatty acids and most preferably 3 identical or different C₆-C₁₂ fatty acids, more preferably tricaprylin, tricaproin, triheptanoin, caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric/linoleic triglyceride and most preferably caprylic/capric triglyceride. To prepare the solid pharmaceutical product, i.e. to fill the capsule, the one or more liquid triglycerides may be mixed with the active ingredient, together with the one or more emulsifiers and optional other compounds d)-g). Preferred emulsifiers are lecithins, phosphatidylcholine, ethoxylated glycerides, polyoxyethylene sorbitan monooleate, dioctyl sodium sulfosuccinate, sodium lauryl sulfate, poloxamers and products obtained from the reaction of polyethylene glycol and natural or hydrogenated oils.
- 15 In another preferred embodiment, a solid pharmaceutical product according to the invention which is provided in the form of a capsule comprises as one or more triglycerides b) one or more solid triglycerides having a melting point of below or at the body temperature of the human or non-human animal the capsule is administered to. In a preferred embodiment the capsule is administered to a human and the melting point of said one or more solid triglycerides is between about 26 °C and 37 °C. Preferred such solid triglycerides are cocoa butter, tallow, hard fat, hydrogenated coco-glycerides, hydrogenated palm oil, tristearin, tripalmitin or trimyristin, more preferably hydrogenated coco-glycerides optionally mixed with glyceryl ricinoleate, e.g. those marketed under the name "Witepsol®" and "Massa Estarinum®", even more preferably those hydrogenated coco-glycerides with a low hydroxyl value and a melting point between 31 °C and 38 °C, i.e. Witepsol® H 32, Witepsol® H 35, Witepsol® H 37 and Massa Estarinum® 299. To prepare the solid pharmaceutical product, i.e. to fill the capsule, the one or more solid triglycerides may be melted and the active ingredient is mixed with the melted triglycerides, together with the one or more emulsifiers and optional other compounds d)-g). Preferred emulsifiers selected from lecithins, phosphatidylcholine, ethoxylated glycerides, polyoxyethylene sorbitan monooleate, dioctyl sodium sulfosuccinate, sodium lauryl

sulfate, poloxamers and products obtained from the reaction of polyethylene glycol and natural or hydrogenated oils.

In yet another preferred embodiment, a solid pharmaceutical product according to the invention which is provided in the form of a capsule comprises several triglycerides b) which are liquid and solid, e.g. one solid triglyceride and one liquid triglyceride. The solid triglycerides have a melting point of below or at the body temperature of the human or non-human animal the capsule is administered to. In a preferred embodiment the capsule is administered to a human and the melting point of said solid triglycerides is between about 26 °C and 37 °C. Preferred liquid triglycerides are selected from triglycerides of glycerol and 3 identical or different C₂-C₂₂ fatty acids, more preferably 3 identical or different C₄-C₁₈ fatty acids, even more preferably 3 identical or different C₆-C₁₈ fatty acids and most preferably 3 identical or different C₆-C₁₂ fatty acids, more preferably tricaprylin, tricaproin, triheptanoin, caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric/linoleic triglyceride and most preferably caprylic/capric triglyceride. Preferred solid triglycerides are cocoa butter, tallow, hard fat, hydrogenated coco-glycerides, hydrogenated palm oil, tristearin, tripalmitin or trimyristin, more preferably hydrogenated coco-glycerides optionally mixed with glyceryl ricinoleate, e.g. those marketed under the name "Witepsol®" and "Massa Estarinum®", even more preferably those hydrogenated coco-glycerides with a low hydroxyl value and a melting point between 31 °C and 38 °C, i.e. Witepsol® H 32, Witepsol® H 35, Witepsol® H 37 and Massa Estarinum® 299. To prepare the solid pharmaceutical product, i.e. to fill the capsule, the one or more solid triglycerides may be melted and mixed with the one or more liquid triglycerides, the active ingredient, the one or more emulsifiers and optional other compounds d)-g). Preferred emulsifiers are selected from lecithins, phosphatidylcholine, ethoxylated glycerides, polyoxyethylene sorbitan monooleate, dioctyl sodium sulfosuccinate and sodium lauryl sulfate, poloxamers, products obtained from the reaction of polyethylene glycol and natural or hydrogenated oils and ethoxylated fatty alcohols.

105

In a more preferred embodiment, a solid pharmaceutical product according to the invention which is provided in the form of a capsule comprises liquid triglycerides b) selected from triglycerides of glycerol and 3 identical or different C₂-C₂₂ fatty acids, more preferably 3 identical or different C₄-C₁₈ fatty acids, even more preferably 3 identical or different C₆-C₁₈ fatty acids and most preferably 3 identical or different C₆-C₁₂ fatty acids, more preferably tricaprylin, tricaproin, triheptanoin, caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric/linoleic triglyceride and most preferably caprylic/capric triglyceride and a non-ionic emulsifier, the emulsifier being preferably a poloxamer or a product obtained from the reaction of polyethylene glycol and natural or hydrogenated oils, more preferably Pluronic® L43, Pluronic® L44, lauroyl macrogol-32 glyceride, Gelucire® 44/14 (Gattefosse); or stearyl macrogol glyceride, Gelucire® 50/13 (Gattefosse). To prepare the solid pharmaceutical product, i.e. to fill the capsule, the one or more solid triglycerides may be melted and mixed with the one or more liquid triglycerides, the active ingredient, the one or more emulsifiers and optional other compounds d)-g). Alternatively, the liquid triglyceride, emulsifier and optional other compounds d)-g) may be formed to pellets, mini-tablets or granules, and excipients known in the art to form such pellets, mini-tablets or granules may be added, such as viscosity enhancers or fillers. The so-formed pellets, mini-tablets or granules are then filled into a capsule.

If for oral administration, the solid pharmaceutical product according to the invention is provided in the form of powder, granules, tablets, pellets, capsules or mini-tablets, said products comprise as the one or more triglycerides solid and/or liquid triglycerides. Tablets, powder, granules, pellets or mini-tablets may be prepared by any conventional method. Preferably, tablets and mini-tablets are prepared by direct compression of the compounds a) – c) and optionally d) - g) or by compression after granulation.

Since the oral solid pharmaceutical product is for use in the photodynamic treatment or diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower part of the gastrointestinal system, the pharmaceutical product needs to reach the lower

- part of the gastrointestinal system intact, i.e. without the active ingredient being released earlier. To achieve successful delivery to the lower gastrointestinal tract, the active ingredient needs to be protected from absorption and /or the environment of the upper gastrointestinal tract, e.g. stomach and upper small intestine and then be released into the lower gastrointestinal tract, i.e. the lower end of the small intestine and caecum. It is an advantage that the active ingredient is substantially homogenously (i.e. uniformly) distributed to the whole lower gastrointestinal tract. This requires release of the active ingredient into the lower gastrointestinal tract, i.e. the lower end of the small intestine and caecum but also the distribution /spreading of the active ingredient from the place of release to the more distal parts of the colon and the rectum. This may be achieved by delayed release, i.e. the release of the active ingredient starts at the lower end of the small intestine and caecum and is delayed rather than abrupt, such that the pharmaceutical product can travel through the colon with the active ingredient being released by and by. In another embodiment, this may be achieved by using two or more oral solid pharmaceutical products according to the invention with different release profiles or one oral solid pharmaceutical product, e.g. a capsule, comprising e.g. mini-tablets, pellets or granules with different release profiles.
- 20 There are various known methods and systems for oral colonic delivery of pharmaceutical active ingredients which are based on that an oral pharmaceutical product comprises one or more pharmaceutical excipients that provide for controlled release of the active ingredient and/or by coating the oral pharmaceutical product with a coating that provides such a time controlled release.
- 25 Pressure-controlled systems utilize the increase in pressure of the luminal contents to effect release of the active ingredient. In one embodiment, the active ingredient is dispersed in a melted solid triglyceride (suppository base) which will melt at body temperature, together with one or more emulsifier and the mixture is cooled such that a solid pharmaceutical product according to the invention is obtained. The solid pharmaceutical product is coated with ethyl cellulose. After the product has been
- 30 swallowed, temperature of body is responsible for the suppository base to melt

102

which increases the volume within the coating such that a balloon is formed of ethyl cellulose filled with liquid. This balloon is capable of remaining intact in the small intestine but will rupture when exposed to the more intense contractions and luminal contents of higher viscosity encountered in the colon.

5

Time-controlled systems (pulsatile release systems) are based on the principle of delaying the time of drug release until the system transits from mouth to colon. Pulsatile release systems are formulated to undergo a lag-time of predetermined span of time of no release, followed by a rapid and complete release or a delayed release of the loaded drugs(s). A lag-time of 5 hours is usually considered sufficient since small intestine transit is about 3-4 hours, which is relatively constant and hardly affected by the nature of formulation administered. In one embodiment, the oral solid pharmaceutical product is coated with lipid barriers such as carnauba wax and/or beeswax along with surfactants like polyoxyethylene sorbitan monooleate.

10

When the product comes in contact with aqueous medium the coat emulsifies or erodes after the lag-time depending on the thickness of coat. The lag time of this system is independent of the gastrointestinal motility, pH, enzyme and gastric residence time. In another embodiment, the pharmaceutical product (liquid or solid) is filled into an insoluble capsule body housing which is sealed with a plug of a swellable hydrogel. Upon contact with gastrointestinal fluid the plug swells pushing itself out of the capsule after the lag-time, which is controlled by the position and the dimensions of the plug. The plug material may be made up of (i) swellable materials coated with insoluble but permeable polymer, e.g. polymethacrylates; (ii) erodible compressed polymer like HPMC, polyvinyl alcohol, polyethylene oxide; (iii)

15

congealed melted polymer like glyceryl monooleate or enzymatically controlled erodible polymer like pectin. In a preferred embodiment and to account for variable gastric residence time the capsule is coated with an enteric coating.

20

25

Bacteria responsive delivery is based on enzymatic activity of bacteria in the lower gastrointestinal tract, especially in the colon, where the bacterial count is approximately 10 million times higher than that in the proximal gastrointestinal tract. The drug to be delivered to the colon is formulated in a compound or matrix

30

108

that is degraded by enzymes produced and secreted from colonic bacteria. In one embodiment, the solid pharmaceutical product according to the invention is coated with a natural occurring polysaccharide, preferably amylose. In the glassy state, amylose has good film-forming properties and is resistant to degradation by pancreatic enzymes in the small intestines. In combination with water-insoluble polymers which reduce swelling and release of active ingredient of the hydrophilic amylose, e.g. ethylcellulose, a film coating can easily applied to the solid pharmaceutical product formulated as tablets or pellets or as a liquid or pellets or granules and filled in capsules.

10

For the controlled release of active ingredient of the oral solid pharmaceutical product of the invention, pH dependent systems are preferred. The pH of the small intestine increases aborally, and pH sensitive pharmaceutically acceptable excipients and coatings with a dissolution threshold in the range of pH 6.5 to pH 7.5 (distal small intestines, i.e. terminal ileum) are suitable for pH-controlled release of drugs that are to be delivered to the lower intestinal tract, e.g. to the colon. The pH in the terminal ileum is about 1-2 pH units higher than that in the caecum and pH sensitive pharmaceutically acceptable excipients and coatings begin to destabilize and degrade in the region of the terminal ileum/caecum. In a preferred embodiment, the oral solid pharmaceutical product according to the invention is an oral solid pharmaceutical product which provides for the pH controlled release of the active ingredient a) in the range of pH 6.5 to pH 7.5. To achieve this, the solid pharmaceutical product is preferably coated with one or more enteric coatings. Representative examples of materials suitable for use as such coatings include cellulose acetate, hydroxypropyl methylcellulose, copolymers of methacrylic acid and methacrylic esters and polyvinylacetophthalate. Other suitable coatings include cellulose acetate phthalate (CAP), ethylcellulose, dibutyl phthalate and diethyl phthalate. In a preferred embodiment, the enteric coating is an enteric coating comprised of anionic polymers of methacrylic acid and methacrylate (Eudragit®). The Eudragit® grades of polymer which are capable of sustained release are also particularly suitable for use as coating materials. These are based on copolymers of acrylate and methacrylates with quaternary ammonium groups as functional groups

30

as well as ethylacrylate methylmethacrylate copolymers with a neutral ester group. Such polymers are insoluble and permeable and their release profiles can be altered by varying mixing ratios and/or coating thickness. Suitable Eudragit® polymers include the Eudragit® S- and L-types. In a more preferred embodiment, the solid
5 pharmaceutical product is coated with a first and second enteric coating, wherein for said first enteric coating materials selected from cellulose acetate, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinylacetophthalate, cellulose acetate phthalate (CAP), ethylcellulose, dibutyl phthalate and diethyl phthalate are used and wherein said second coating is comprised of anionic polymers of methacrylic acid and
10 methacrylate.

As mentioned earlier, it is desired to achieve a high and substantially homogeneous (i.e. uniform) concentration of active ingredient in the lower part of the gastrointestinal system. By regulating the time and place of release of the active
15 ingredient in the colon, and by choosing a suitable triglyceride/emulsifier combination, the desired uniform coverage may be achieved.

Suitable for use in this regard are dosage forms or dosage regimes which comprise a plurality of individual doses, e.g. the pharmaceutical product of the invention in the
20 form of tablets, capsules or a mixture of pellets which are capable of releasing the active ingredient at different rates and/or at different time intervals following administration. The individual doses may be contained within a single dosage form, for example a plurality of nanoparticles, microparticles, pellets, tiny pills, granules or mini-tablets may be provided within a single tablet or capsule in which the
25 individual particles, pellets, pills, granules or mini-tablets are capable of providing different release profiles for the active ingredient. These are generally referred to as "multi-particulate systems". Alternatively, the dosage may comprise one or more, preferably several, single dose forms, e.g. one or more tablets or capsules intended for separate or simultaneous administration in which the individual single dose
30 forms differ in their release profiles. When examining a patient, it may be envisaged that two or more different doses (e.g. capsules or tablets) containing the active ingredient will be administered which have different release profiles. For example,

when using three different capsules it is possible to target the beginning, middle and end of the colon. Due to the peristaltic movement of the colon, the different doses will travel further down the colon thereby assuring a better and more uniform distribution of the active ingredient. In the case where the dosing regime comprises more than one single unit dose, the different unit doses can be administered at the same time or at different time intervals.

The desired release profile may be a delayed release profile and such different release profiles - whether from individual particulates, e.g. pellets, within a single dosage form or from a plurality of single dose forms - may be achieved by any of the means previously described, for example by altering the nature, composition and/or concentration of the triglycerides, emulsifiers and optional pharmaceutically acceptable excipients or by providing a suitable coating. Where a coating is used, the nature of the coating material, its thickness and/or the concentration of the components within the coating may be varied as required to obtain the desired delayed release profile. Where the same coating material is used to coat a plurality of pellets, tablets or capsules, variation in the release profile may be achieved by progressively increasing the concentration of the coating agent used to coat the individual doses resulting in a variation of the thickness of the coating and thus a variation in the release profile. When coated pellets or granules are filled into a capsule or compressed together to form a tablet, the formulation is considered a multi-particulate dosage form. In these, the tablets or capsules containing coated pellets or granules can be further coated, e.g. with a suitable enteric coating, which may be the same or different to that used for coating of the pellets and granules.

Alternatively, a combination of formulations with a rapid and slow release may be used to provide the desired release profile. A suitable dosage regime may, for example, comprise administration of a plurality of capsules or tablets containing different release agents.

The oral dose formulations herein described may, for example, be provided in a pack which comprises a plurality of individual doses having different release profiles. For

ease of use, the individual doses (e.g. capsules) may be color coded with different colors. Such packs also form part of the invention.

5 An advantage of the solid pharmaceutical products of the invention is that they are stable. In particular the active ingredients present within the pharmaceutical products of the invention are not prone to degradation and/or decomposition. As a result, the pharmaceutical products can be stored, e.g. at room temperature and humidity, for at least 6 months, more preferably at least 12 months, still more preferably at least 24 months or more, e.g. up to 36 months.

10

The solid pharmaceutical products of the present invention are administered orally or by insertion into the rectum. The preferred route of administration will depend on a number of factors including the severity and nature of the cancer, pre-cancerous lesion or non-cancerous condition to be diagnosed, the location of thereof and the nature of the active ingredient.

15

The photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower part of the gastrointestinal system is usually carried out by endoscopic examination of the lower gastrointestinal tract, i.e. the colon and the distal part of the small bowel with a camera on a flexible tube passed through the anus of a human or non-human animal subject undergoing the endoscopic examination. Apart from diagnosis, it also provides the opportunity for biopsy or removal of suspected lesions or polyps.

20

25 The colon must be free of solid matter for the PDD to be performed properly. For one to three days, the subject scheduled for a PDD, i.e. the non-human animal or human, i.e. patient, may be required to follow a low fiber or clear-fluid only diet. The day before the PDD, the bowels need to be cleaned out, a procedure which is commonly called a bowel preparation or bowel prep. Various bowel prep agents are available in solution or in tablet form. Bowel prep tablets contain compounds like bisacodyl and bowel prep solutions contain compounds like sodium phosphate or

30

polyethylene glycol and electrolytes. In a standard regime for a colonoscopy, the amount of bowel prep solution to be ingested is about 4 liters.

On the day of the PDD and preferably 4-12 hours before the endoscopic examination, the oral solid pharmaceutical product according to the invention is ingested according to the prescribed dosage regime, e.g. in single dose of one unit or a single dose of several units or in multiple doses. The patients may be allowed to drink fluid. If the solid pharmaceutical product is a suppository, the suppository is placed at the site of examination. In the case of an examination of the whole lower gastrointestinal tract, the suppository is placed at the distal colon, e.g. caecum.

The time period between administration and endoscopic examination including photoactivation, i.e. exposure of the site of examination to light, will depend on the nature of the pharmaceutical product, its form and the nature of the active ingredient. Generally, it is necessary that the active ingredient within said pharmaceutical product is converted into a photosensitiser and achieves an effective tissue concentration at the site of the examination prior to photoactivation.

In a preferred embodiment and to promote that the active ingredient in the pharmaceutical product is distributed to the whole lower gastrointestinal tract the patient is given a "booster" of fluid, preferably a bowel prep solution. The amount of booster is usually between 250 and 750 ml, preferably about 500 ml and the booster is ingested at about 15 min to 90 min, preferably at about 30 to 60 min after the ingestion of the pharmaceutical product according to the invention. In another embodiment, a second booster of fluid, preferably a bowel prep solution may be given to the patient at about 120 min to 150 min after the ingestion of the pharmaceutical product. The uniform distribution of the active ingredient can further be promoted by the patient moving or rolling from one side to another, e.g. lying 10 min on the right side, rolling to the back and lying 10 min on the back, rolling to the left side and lying 10 min on the left side.

During the endoscopic examination, the area to be examined is exposed to light which is suitable for photoactivation, i.e. to achieve the desired photodynamic effect. Areas to be examined are exposed to blue light typically ranging from 380 – 450 nm. The irradiation will in general be applied at a dose level of 10 to 100 Joules/cm² with an intensity of 20-200 mW/cm² when a laser is used or a dose of 10-100 J/cm² with an intensity of 50-150 mW/cm² when a lamp is applied. The emitted fluorescence (635 nm) is then used to selectively detect affected cancerous tissue or pre-cancerous lesions or other non-cancerous conditions like inflammations. Suitable endoscopes, i.e. colonoscopes are state of the art colonoscopes which are adapted to allow emission of such blue light in addition to white light, e.g. by being equipped with an internal filter assembly which passes primarily blue light. A foot pedal allows convenient switching between white and blue light. The light source may be a laser or a lamp. To visualize fluorescence, the colonoscopes may be equipped with an integrated filter which blocks most of the reflected blue light. A camera like a modified color charge-coupled device (CCD) camera may be used to capture images of the lower gastrointestinal tract and a standard color monitor may be used to display images of the lower gastrointestinal tract. Irradiation is preferably performed for 5 to 30 minutes. A single irradiation may be used or alternatively a light split dose in which the light dose is delivered in a number of fractions, e.g. a few minutes to a few hours between irradiations, may be used. Multiple irradiations may also be applied. The area of examination may further be inspected by use of white light, e.g. before, during or after irradiation with blue light. Polyps, cancerous tissue or pre-cancerous lesions identified due to its fluorescence may be removed during irradiation or in white light.

25

In a second aspect, the invention provides the use of

- a) an active ingredient selected from 5-ALA, a precursor of 5-ALA or a derivative of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- b) one or more triglycerides; and
- c) one or more emulsifiers

in the manufacture of a solid composition or a solid pharmaceutical product for use in the photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract.

5 In a preferred embodiment, the invention provides the use of

- a) an active ingredient selected from 5-ALA, a precursor of 5-ALA or a derivative of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- b) one or more triglycerides; and
- c) one or more emulsifiers

10 in the manufacture of a solid composition or a solid pharmaceutical product for use in the photodynamic diagnosis of cancer and pre-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract, preferably in the colon and rectum.

15 In a still further aspect the invention provides a method of photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract said method comprising the steps of:

- (a) administering to a subject, e.g. a human or non human animal, a solid pharmaceutical product or solid composition as herein defined;
- (b) waiting for a time period necessary for the active ingredient within said pharmaceutical product to be converted into a photosensitiser and achieve an effective tissue concentration at the desired site in the lower gastrointestinal tract;
- (c) photoactivating the photosensitiser; and
- (d) detecting fluorescence from said photosensitiser indicating cancer pre-cancerous and non-cancerous conditions.

The solid pharmaceutical products are novel and hence in a further aspect, the invention provides a solid composition comprising

- a) an active ingredient selected from 5-ALA, a precursor of 5-ALA or a derivative of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- b) one or more triglycerides; and
- c) one or more emulsifiers

115

The preferred embodiments of the solid compositions are identical with the preferred embodiments of the solid pharmaceutical products for use in the photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract described earlier, i.e. the preferred compounds a), b) and c) and preferred combinations thereof, also described earlier.

In yet another preferred embodiment, the solid composition consists of

- a) an active ingredient selected from 5-ALA, a precursor of 5-ALA or a derivative of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- b) one or more triglycerides; and
- c) one or more emulsifiers

In a preferred embodiment, said solid composition is in the form of a suppository.

Preferably, the solid compositions according the invention are those wherein the active ingredient is a derivative of 5-ALA, preferably a 5-ALA ester or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the one or more triglycerides is a solid triglyceride selected from cocoa butter, tallow, hard fat, hydrogenated cocoglycerides, hydrogenated palm oil, tristearin, tripalmitin and trimyristin or a liquid triglyceride selected from triglycerides of glycerol and 3 identical or different C₂-C₂₂ fatty acids, more preferably 3 identical or different C₄-C₁₈ fatty acids, even more preferably 3 identical or different C₆-C₁₈ fatty acids and most preferably 3 identical or different C₆-C₁₂ fatty acids, particularly tricaprylin, tricaproin, triheptanoin, caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric/linoleic triglyceride and caprylic/capric/succinic triglyceride and the one or more emulsifiers is a non-ionic emulsifier obtained from the reaction of polyethylene glycol and a natural or hydrogenated oil.

The preferred solid compositions are water-free.

116

In one preferred embodiment, the solid compositions do comprise a liquid, semi-solid or solid mixture of compounds a)-c) filled in solid capsule, preferably in a capsule which is coated with one or more enteric coatings and more preferably which is coated with one or more enteric coatings that provide for the pH controlled release of the active ingredient a) in the range of pH 6.5 to pH 7.5.

In yet another aspect the invention provides a capsule comprising a liquid, semi-solid or solid mixture of compounds a)-c). Preferably, said capsule is coated with one or more enteric coatings and more preferably which is coated with one or more enteric coatings that provide for the pH controlled release of the active ingredient a) in the range of pH 6.5 to pH 7.5. In a preferred embodiment, the invention provides a capsule comprising a liquid, semi-solid or solid mixture consisting of compounds a)-c). Preferably, said capsule is coated with one or more enteric coatings and more preferably which is coated with one or more enteric coatings that provide for the pH controlled release of the active ingredient a) in the range of pH 6.5 to pH 7.5.

In another aspect the invention provides solid compositions or capsules as described above for use as a medicament. In a preferred embodiment, the invention provides solid compositions as described above for use as a medicament.

In yet another aspect the invention provides solid compositions, capsules or suppositories as described above for use in the photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower part of the gastrointestinal system. In a preferred embodiment, the invention provides solid compositions as described above for use in the photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower part of the gastrointestinal system.

Description of the figures:

Fig. 1a. shows a 2 hour post-activation gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of six subjects who were administered with an Enterion™ capsule containing ¹¹¹In-radiolabelled aqueous solution. The capsule was activated to release its content in terminal ileum / caecum.

Fig. 1b. shows a 6 hour post-activation gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of the six subjects described above.

- 5 Fig. 1c. shows a 12 hour post-activation gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of the six subjects described above.

- Fig. 2a. shows a 2 hour post-activation gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of four subjects who were administered with an Enterion™ capsule containing a ¹¹¹In-radiolabelled composition consisting of 100 mg HAL HCl in 200 mg Miglyol® 812 and 100 mg Gelucire® 44/14. The capsule was activated to release its content in terminal ileum / caecum.
- 10

- Fig. 2b. shows a 6 hour post-activation gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of the four subjects described above.
- 15

Fig. 2c. shows a 12 hour post-activation gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of the four subjects described above.

- 20 Fig. 3a. shows a 2 hour post-release gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of six subjects who were administered with an entero-coated capsule containing a ¹¹¹In-radiolabelled composition consisting of 100 mg HAL HCl in 200 mg Miglyol® 812 and 100 mg Gelucire® 44/14. The capsule disintegrated at pH ≥ 6.5.

- 25 Fig. 3b. shows a 6 hour post-activation gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of the six subjects described above.

- Fig. 3c. shows a 12 hour post-activation gamma scintigraphy image of the gastrointestinal tract of the four subjects described above.
- 30

The invention is illustrated by the following examples:

Example 1: Solid composition according to the invention

Coated capsules comprising n-hexyl aminolevulinic acid ester (HAL) hydrochloride (HAL HCl) (Photocure ASA, Norway) were prepared by mixing the compounds listed under “capsule composition” at temperatures above their melting points. The mixtures were poured into white HPMC capsules and banded with a mixture of HPMC (3.1 mg), gellan gum (0.015 mg), and tri-sodium citrate (0.05 mg) in water. The capsules were coated with a moisture resistant coating (6.3 mg/cm²), Opadry AMB) followed by an enteric coating (8 mg/cm² with a mixture of 80% Eudragit® L 30 D-55 and 20% Eudragit® FS 30 D, both dispersed in water) to achieve a pH-sensitive film which disintegrates at a pH of 6.5 and above.

Capsule	A	B	C	D	E	F	G	H
Capsule composition (mg)								
HAL HCl	100	100	100	100	100	100	100	100
Miglyol® 812	300	292	200	260	200	260	200	100
Sodium Docusate	-	8	100	-	-	-	-	-
Pluronic® L44	-	-	-	40	100	-	-	-
Gelucire® 44/14	-	-	-	-	-	40	100	200

All capsules contained Miglyol 812 as a triglyceride, capsule A is a solid pharmaceutical product outside the scope of the invention, as it does not contain an emulsifier. Capsules B and C contain an anionic emulsifier, capsules D-H contain a non-ionic emulsifier.

Example 2: Dissolution of HAL

Capsules A-H prepared according to Example 1 were used in an *in vitro* dissolution study. To mimic the conditions in the human stomach, the capsules were first immersed in 500 ml of a dissolution medium (1) of 0.1 M HCl with a temperature of 37 °C for 1 h. Then the capsules were taken out of this medium and immersed in 500 ml of a dissolution medium (2) of an aqueous phosphate buffer with a pH of 6.5 and a temperature of 37 °C to mimic the conditions in the human terminal ileum, i.e. aqueous environment and pH. For both immersions, a “USP 711” complying

dissolution apparatus equipped with paddles and a sinker was used. The capsule was placed in the sinker and immersed in the dissolution medium. A rotation rate of 75 rpm was chosen. 2 ml samples of the dissolution medium were taken manually at 5, 15, 30, 60, 120 and 180 min. The samples were filtered (40 µm HDPE filters) and the HAL content was determined by HPLC. The HAL content of the sample was calculated by comparison with a standard curve. The release of HAL of six capsules A-H was analyzed and the tables below reflect the mean release.

Results:

- 10 No HAL release was observed in dissolution medium (1).
Release of HAL was observed in dissolution medium (2) as follows:

	Release of HAL (% of nominal dose)							
Time (min)	A	B	C	D	E	F	G	H
5	0.0	0.3	0.3	0.4	5.0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	5.7	14.5	1.7	86.4	50.2	82.4	34.8
30	4.8	14.6	30.5	16.4	98.5	96.4	103.6	98.3
60	38.6	35.0	41.9	53.7	99.2	100.2	104.8	99.2
120	61.4	45.7	49.8	66.4	99.3	100.3	100.2	98.8
180	59.2	47.8	54.4	66.0	98.9	100.3	99.3	99.1

The content of all capsules was instantly released into the dissolution medium (2).

- 15 After release of the content of capsule A into the dissolution medium, an inconsistent release of HAL from the composition with high levels of variability was observed. The released composition floated on the surface of the dissolution medium.
- 20 The compositions of capsules B and C did not show an improved HAL release profile compared to the composition of capsule A. As capsule A, they demonstrated a release profile consisting of steady increase of HAL release over the first 120 min followed by a plateau in concentration of HAL for the remaining 60 minutes. After 180 min, oily globules were present on the surface of the dissolution medium. It is

apparent that the presence of the anionic emulsifier sodium docusate in a concentration of 2% and 25% did not promote the spreading/dissolution of HAL in the aqueous dissolution medium.

- 5 The composition of capsule D demonstrated a slightly larger release of HAL from the formulation. However, after 180 min, oily globules were present on the surface of the dissolution medium. It is apparent that the presence of the non-ionic emulsifier Pluronic® L44 in a concentration of 10% did - to some degree - promote the spreading/dissolution of HAL in the aqueous dissolution medium.

10

- 15 The composition of capsule E exhibited a markedly different release profile of HAL, with a full release after 30 min and with about 80% release after 15 min. No oily globules were observed on the surface of the dissolution medium. It is apparent that that the presence of the non-ionic emulsifier Pluronic® L44 in a concentration of 25% did significantly promote the spreading/dissolution of HAL in the aqueous dissolution medium.

- 20 The compositions of capsules F to H all demonstrated full release of HAL within 30 min. Visual observations suggested that an emulsion was formed upon release, which subsequently coalesced into an oily layer upon the surface of the dissolution medium. The test results confirmed that this effect was sufficient to allow the dissolution of HAL in the dissolution medium. It is apparent that that the presence of the non-ionic emulsifier Gelucire® 44/14 in a concentration of 10%, 25% and 50% did significantly promote the spreading/dissolution of HAL in the aqueous dissolution medium. The results further indicate that no increase in HAL dissolution is achieved by a concentration of Gelucire® 44/14 above 25%. Also, an increased amount of HAL was released from the composition within 15 in the presence of 25% Gelucire® 44/14 then in the presence of 10% Gelucire® 44/14 (82.4% vs. 50.2%). This indicates that the amount of emulsifier does not only impact the
- 25 dissolution of HAL in an aqueous phase but also has an impact on the speed of
- 30 release of HAL from the composition.

Example 3: Release of HAL HCl *in vivo*

A gamma scintigraphy study was carried out in healthy male volunteers to assess gastrointestinal transit of an entero-coated capsule, i.e. a solid pharmaceutical product according to the invention, to determine the site of release of the composition from said an entero-coated capsule and the distribution of HAL HCl in the empty, i.e. cleansed, colon.

Gamma scintigraphic imaging permits the assessment of the physical integrity of the solid pharmaceutical product according to the invention, as it transits through the gastrointestinal tract. Detailed information on the timing and anatomical location of disintegration of the product can be obtained. An EnterionTM site-specific delivery capsule was used for the gamma scintigraphy study, which allows the targeted regional drug delivery to the gastrointestinal tract by. The capsule is 35 mm in length and 10–12 mm in diameter and is capable of delivering solutions, suspensions or powders to specific sites. The location of the capsule in the gastrointestinal tract is determined using gamma scintigraphy. The capsule contains a drug chamber which is loaded with the formulation under assessment. Capsules are activated and the formulation released, using a low strength electromagnetic field generated by an activation unit. Capsule activation is confirmed by means of a signal that is emitted from the capsule when activation occurs and is relayed back to the activation unit. Indium-111 is used as a marker in the capsule to allow tracking of the capsule throughout the gastrointestinal tract. The water-soluble radioactive marker, technetium-diethylene triaminepentaacetic acid (^{99m}Tc-DTPA), is mixed with the water that is taken with the capsule to provide visual (scintigraphic) confirmation of the subject's gastrointestinal anatomy.

All subjects underwent bowel cleansing: MoviPrep®, was administered on the evening before dosing to cleanse the bowel prior to dosing the following morning.

30 Control group:

A group of 6 subjects received **treatment A**, an aqueous formulation radiolabelled with not more than 1 MBq ¹¹¹In-DTPA (**formulation A**), delivered via the

Enterion™ capsule to the terminal ileum / caecum, where its content was released. The Enterion™ capsule was delivered with a total of 500 mL water radiolabelled with not more than 4 MBq ^{99m}Tc-DTPA. The ^{99m}Tc-labelled water was ingested in 2 aliquots of 250 mL; the first aliquot on administration of the capsule and the second
5 after gastric emptying of the capsule. Gamma scintigraphy was carried out and the extent of spread of the formulation A throughout the colon was determined. At 1 hour post-activation, spread was limited and confined to the caecum and ascending colon. Maximal spread, i.e. spread in the whole colon was observed at average of 7 hour post-activation. Fig. 1a-c show the spread at 2, 6 and 12 hours post-activation.

10 The spread of formulation A was assumed to be the "best-case-situation", it is the spread of a relatively hydrophilic compound (¹¹¹In-DTPA) formulated in an aqueous solution in an aqueous environment (colon) and thus will resemble the spread of the relatively hydrophilic compound HAL HCl formulated in an aqueous solution in an
15 aqueous environment (colon).

Treatment group 1:

A group of 4 subjects received **treatment B**, a composition of 100 mg HAL HCl in 200 mg Miglyol® 812 and 100 mg Gelucire® 44/14 radiolabelled with not more
20 than 1 MBq ¹¹¹In-DTPA (**composition B**), delivered via the Enterion™ capsule to the terminal ileum / caecum, where its content was released. The Enterion™ capsule was delivered with a total of 500 mL water radiolabelled with not more than 4 MBq ^{99m}Tc-DTPA. The ^{99m}Tc-labelled water was ingested in 2 aliquots of 250 mL; the first aliquot on administration of the capsule and the second after gastric emptying
25 of the capsule. Gamma scintigraphy was carried out and the extent of spread of the formulation B throughout the colon was determined. At 1 hour post-activation, colon arrival of the composition had only occurred in 1 subject. Maximal spread, i.e. spread in the whole colon was observed at average of 10 hour post-activation. It was found that the spread of composition B was similar to that of formulation A, i.e. as
30 good as the spread of water, see Fig. 2a-c, which show the spread at 2, 6 and 12 hours post-activation.

Treatment group 2:

A group of 6 subjects received **treatment C**, a composition of 100 mg HAL HCl in 200 mg Miglyol® 812 and 100 mg Gelucire® 44/14 radiolabelled with not more than 1 MBq ^{111}In -DTPA (**composition C**), delivered via an entero-coated capsule as described in Example 1. The entero-coated capsule was delivered with a total of 500 mL water radiolabelled with not more than 4 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. The $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled water was ingested in 2 aliquots of 250 mL; the first aliquot on administration of the capsule and the second after gastric emptying of the capsule. Gamma scintigraphy was carried out the extent of spread of the formulation C throughout the colon was determined. It was found that the spread of composition C was similar to that of formulation A, i.e. as good as the spread of water, see Fig. 3a-c which show the spread at 2, 6 and 12 hours post-release.

Claims:

1. Solid pharmaceutical product for use in the photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract comprising
- 5 a) an active ingredient selected from 5-ALA, a precursor of 5-ALA or a derivative of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- b) one or more triglycerides; and
- c) one or more emulsifiers.
- 10 2. Solid pharmaceutical product according to claim 1 wherein said active ingredient is a derivative of 5-ALA, preferably a 5-ALA ester or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 3. Solid pharmaceutical product according to claim 1 and 2 wherein said active ingredient is a compound of formula I or an acceptable salt thereof
- $$\text{R}^2\text{N-CH}_2\text{COCH}_2\text{-CH}_2\text{CO-OR}^1 \quad (\text{I})$$
- 20 wherein
- R^1 represents a substituted or unsubstituted alkyl group; and
- R^2 each independently represents a hydrogen atom or a group R^1 .
- 25 4. Solid pharmaceutical product according to any of the previous claims wherein the one or more triglycerides are triglycerides of glycerol and 3 identical or different $\text{C}_2\text{-C}_{22}$ fatty acids, more preferably 3 identical or different $\text{C}_4\text{-C}_{18}$ fatty acids, even more preferably 3 identical or different $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ fatty acids and most preferably 3 identical or different $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ fatty acids.
- 30 5. Solid pharmaceutical product according to any of the previous claims wherein the one or more triglycerides are solid triglycerides selected from cocoa butter, tallow, hard fat, hydrogenated coco-glycerides, hydrogenated palm oil,

125
tristearin, tripalmitin and trimyristin or liquid triglycerides selected from tricaprylin, tricaproin, triheptanoin, caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric/linoleic triglyceride.

- 5 6. Solid pharmaceutical product according to any of the previous claims wherein the one or more emulsifier is a non-ionic.
7. Solid pharmaceutical product according to any of the previous claims wherein the one or more emulsifier is a non-ionic emulsifier obtained from the
10 reaction of polyethylene glycol and a natural or hydrogenated oil.
8. Solid pharmaceutical product according to any of the previous claims further comprising
- 15 d) optionally one or more mucoadhesives
- e) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients other than b),
 c) and d);
- f) optionally one or more surface penetration agents; and
- g) optionally one or more chelating agents.
- 20 9. Solid pharmaceutical product according to any of the previous claims wherein said product is a suppository or an oral solid pharmaceutical product comprising one or more enteric coatings and which provides for the pH controlled release of the active ingredient a) in the range of pH 6.5 to pH 7.5
- 25 10. Solid pharmaceutical product according any of the previous claims wherein said solid pharmaceutical product is water-free.
11. Solid composition comprising
- 30 a) an active ingredient selected from 5-ALA, a precursor of 5-ALA or a derivative of 5-ALA and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- b) one or more triglycerides; and
- c) one or more emulsifiers

12. Solid compositions according to claim 11 wherein the active ingredient is a derivative of 5-ALA, preferably a 5-ALA ester or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the one or more triglycerides is a solid triglyceride selected from cocoa butter, tallow, hard fat, hydrogenated coco-glycerides, hydrogenated palm oil, tristearin, tripalmitin and trimyristin or a liquid triglyceride selected from triglycerides of glycerol and 3 identical or different C₂-C₂₂ fatty acids, more preferably 3 identical or different C₄-C₁₈ fatty acids, even more preferably 3 identical or different C₆-C₁₈ fatty acids and most preferably 3 identical or different C₆-C₁₂ fatty acids and the one or more emulsifiers is a non-ionic emulsifier obtained from the reaction of polyethylene glycol and a natural or hydrogenated oil.
13. Solid composition according to claims 11 and 12 for use as a medicament.
14. Solid composition according to claims 11 and 12 for use in the photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract.
15. Solid pharmaceutical product according to claims 1 to 10 or solid composition according to claims 11 to 14 for use in a method of photodynamic diagnosis of cancer, pre-cancerous and non-cancerous conditions in the lower gastrointestinal tract said method comprising the steps of:
- (a) administering to a subject, e.g. a human or non human animal, a solid pharmaceutical product according to claims 1-10 or a solid composition according to claims 11 to 14;
 - (b) waiting for a time period necessary for the active ingredient within said pharmaceutical product to be converted into a photosensitiser and achieve an effective tissue concentration at the desired site in the lower gastrointestinal tract;
 - (c) photoactivating the photosensitiser; and
 - (d) detecting fluorescence from said photosensitiser indicating cancer pre-cancerous and non-cancerous conditions.

123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126218
		Bogotá D.C., Diciembre 27 de 2011 - 16:18:56

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA	NI 830.001.432
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420757820	27/12/2011	16.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179486- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 17:33:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 11 - 126203	
				Bogotá D.C., Diciembre 27 de 2011 - 16:18:56	
RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA				NI 830.001.432	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420757820	27/12/2011	16.421.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO		Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00		27.000.00
					\$27.000.00
=====					
SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-179486- -00000-0000 Fecha: 2011-12-27 17:33:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 132					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Líneas: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Diciembre 27 de 2011 - 16:18:59					

129

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

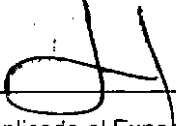
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126204
		Bogotá D.C., Diciembre 27 de 2011 - 16:18:56

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA	NI 830.001.432
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420757820	27/12/2011	16.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179486-00000-0000
Fecha: 2011-12-27 17:33:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

130

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126205
		Bogotá D.C., Diciembre 27 de 2011 - 16:18:56

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420757820	27/12/2011	16.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179486- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 17:33:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

131

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126206
		Bogotá D.C., Diciembre 27 de 2011 - 16:18:56

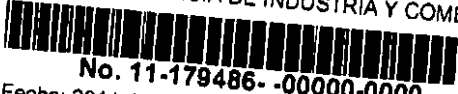
RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA	NI 830.001.432
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420757820	27/12/2011	16.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179486- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 17:33:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126207
		Bogotá D.C., Diciembre 27 de 2011 - 16:18:56

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA	NI 830.001.432
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420757820	27/12/2011	16.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179486- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 17:33:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132



No. 11-179486- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL C

Fecha: 2011-12-27 17:33:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐