

Composti fotosensibilizzanti.

La presente invenzione riguarda dei derivati dell'acido 5-amminolevulánico utili come agenti fotosensibilizzanti con impieghi in terapia o diagnosi.

La "fotochemoterapia" è una tecnica recentemente affermata per il trattamento di anomalie o patologie a carico della pelle e delle mucose che comprende l'applicazione del composto fotosensibilizzante sull'area di trattamento e l'esposizione della medesima a luce fotoattivante che determina la conversione del composto fotosensibilizzante in un derivato attivo come citotossico che agisce nei confronti delle cellule bersaglio determinandone la morte oppure riducendone considerevolmente il potenziale proliferativo.

L'utilizzo dell'acido 5-amminolevulánico come agente fotosensibilizzante per questo tipo di trattamenti è noto da anni.

I composti dell'invenzione mostrano una miglior capacità di penetrazione degli strati superficiali della pelle e consentono di ottenere risultati migliori in termini di efficacia in esperimenti convenzionali predittivi dell'attività terapeutica finale, riducendo il numero di trattamenti necessari per ottenere la completa remissione dello stato patologico della pelle o della mucosa trattata. Inoltre i composti dell'invenzione sono più facilmente formulabili in forme farmaceutiche per uso topico adatte all'applicazione finale, come ad esempio creme e pomate, e le relative formulazioni farmaceutiche hanno una miglior stabilità, che ne consente la conservazione a temperatura ambiente per almeno due anni senza alterazione del contenuto in principio attivo o della sua biodisponibilità.

In un aspetto preferito, l'invenzione riguarda gli esteri dell'acido 5-amminolevulánico di formula



(Formula 1)

in cui R^1 ed R^2 indipendentemente rappresentano idrogeno o un gruppo (C_1-C_4) alchile, R^3 rappresenta alchile sostituito facoltativamente da idrossi, alcossi, ammino o arile ed i relativi sali farmaceuticamente accettabili.

Il termine alchile si riferisce ad alchili inferiori contenenti da 1 a 6 atomi di carbonio che possono essere lineari o ramificati, mentre il termine alcossi si riferisce a gruppi alcossilici contenenti da 1 a 3 atomi di carbonio.

I derivati dell'invenzione si preparano a partire dall'acido 5-amminolevulánico mediante le usuali tecniche di esterificazione che, in quanto tali, sono ben note nell'arte.

E' stata anche recentemente trovata una pubblicazione, risalente a più di due anni fa, relativa ad un procedimento migliorato di preparazione dell'acido 5-amminolevulánico in cui si descrive l'estere etilico dell'acido 5-amminolevulánico, ovvero il composto della formula sopra riportata in cui R^1 ed R^2 rappresentano idrogeno ed R^3 rappresenta alchile avente due atomi di carbonio, ovvero etile (CH_3CH_2-). Questo composto viene indicato come essere stato preparato, analizzato, ed usato



esclusivamente come intermedio per preparare l'acido 5-amminolevulánico (ovvero il composto della formula sopra riportata in cui R^1 , R^2 ed R^3 rappresentano ciascuno idrogeno).

ESEMPI

Seguono esempi di preparazione di derivati della formula sopra riportata in cui

| R^1 | R^2 | R^3 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| H- | CH ₃ - | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - |
| CH ₃ CH ₂ - | H- | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ - |
| H- | H- | CH ₃ CH ₂ - |
| (CH ₃) ₂ CH- | CH ₃ - | (CH ₃) ₂ CHOCH ₂ CH ₂ - |
| H- | CH ₃ CH ₂ - | CH ₂ (OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ - |

che non vengono qui ripetuti per intero per brevità, ma in cui si riportano in dettaglio i metodi di produzione e le caratteristiche chimico-fisiche dei prodotti ottenuti ed esempi di formulazione dei medesimi con convenzionali eccipienti per uso topico.

I composti così formulati si sono dimostrati significativamente più attivi delle corrispondenti formulazioni contenenti acido 5-amminolevulánico in esperimenti noti per essere predittivi di attività fotochemoterapeutica.

Le corrispondenti formulazioni farmaceutiche per uso topico sono quindi da considerarsi efficaci come agenti fotochemoterapeutici nel trattamento delle malattie della pelle e delle mucose.

Il composto risultato in assoluto più attivo (con attività significativamente maggiore di tutti i composti provati) in questi esperimenti è stato il composto della formula sopra riportata (Formula 1) in cui R^1 ed R^2 rappresentano idrogeno ed R^3 rappresenta etile.

Inoltre, una pomata contenente quest'ultimo composto (formulazione commerciale convenzionale a base oleosa, contenente il 5% di principio attivo) si è sorprendentemente mostrata efficace nel favorire la cicatrizzazione di escoriazioni della pelle su animali da esperimento, che sono predittivi di attività cicatrizzante non solo sui mammiferi in genere ma anche sull'uomo. Nessun altro dei derivati sopra esemplificati e nemmeno l'acido 5-amminolevulónico ha dimostrato alcuna attività in questo tipo di esperimenti.