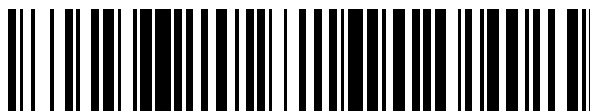


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 021**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)

C07C 229/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2005** **E 10011759 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 2308830**

54 Título: **Sales de adición de ácido del ácido 5-aminolevulínico o sus derivados**

30 Prioridad:

26.03.2004 GB 0406917

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

25.10.2017

73 Titular/es:

**PHOTOCURE ASA (100.0%)
Hoffsveien 48
0377 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**BRAENDEN, JON, ERIK;
GODAL, ASLAK;
NILSEN, NILS, OLAV y
KLAVENESS, JO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 639 021 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sales de adición de ácido del ácido 5-aminolevulínico o sus derivados

- 5 La presente invención se refiere a determinadas sales de ésteres del ácido 5-aminolevulínico (ésteres del 5-ALA), a su preparación y su uso, en particular como agentes fotosensibilizantes en fotoquimioterapia o diagnóstico. La invención se refiere en particular a nuevas sales de ésteres del 5-ALA.

10 La fotoquimioterapia, o terapia fotodinámica (TFD) como se conoce también, es una técnica para el tratamiento de diferentes anomalías o trastornos de la piel u otros órganos epiteliales o mucosa, en especial de cánceres o lesiones precancerosas, así como determinadas lesiones no malignas, por ejemplo, enfermedades de la piel como la psoriasis. La fotoquimioterapia implica la aplicación de agentes fotosensibilizantes (fotoquimioterapéuticos) a la zona del cuerpo afectada, seguido de exposición a luz fotoactivadora con el fin de activar los agentes fotosensibilizantes y convertirlos en una forma citotóxica, de modo que las células afectadas mueran o disminuya su potencial proliferativo.

Se conoce una variedad de agentes fotosensibilizantes incluyendo en especial los psoralenos, las porfirinas (p. ej., Photofrin®), las clorinas y las ftalocianinas. Tales fármacos se convierten en tóxicos cuando se exponen a la luz.

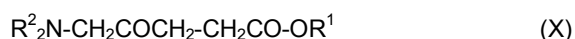
20 Entre los agentes fotosensibilizantes más útiles clínicamente conocidos en la técnica están el ácido 5-aminolevulínico y sus derivados, por ejemplo, ésteres tales como los ésteres del 5-ALA. Estos se describen, por ejemplo, en los documentos WO91/01727, WO96/28412 y WO02/10120. Hasta la fecha, tales compuestos solo se han propuesto para uso clínico en forma de sus sales de clorhidrato, por ejemplo, como ALA-HCl en Levulan® (disponible en Dusa Pharmaceuticals Inc., Wilmington, EE.UU.), como el éster de metilo del ALA-HCl en Metvix® (PhotoCure ASA, Oslo, Noruega) y como éster de hexilo del ALA-HCl en Hexvix® (también PhotoCure ASA).

30 Aunque la fotoquimioterapia con ALA y derivados de ALA es clínicamente útil en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades precancerosas y cancerosas y otras afecciones, no obstante, tales compuestos presentan algunas limitaciones cuando se formulan para usar como productos farmacéuticos, p. ej., en la TFD. Por ejemplo, estos compuestos (en particular, el ALA y su sal de clorhidrato) tienden a ser inestables en formulaciones farmacéuticas. En algunos casos, tales compuestos también se pueden asociar con problemas relacionados con sus propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, sus propiedades cristalinas, solubilidad o propiedades higroscópicas.

35 Por lo tanto, son necesarios agentes fotoquimioterapéuticos alternativos. En particular, son necesarios tales agentes que sean mejores productos farmacéuticos, por ejemplo, agentes fotoquimioterapéuticos que tengan propiedades fisicoquímicas mejoradas (p. ej., que sean más estables, menos higroscópicos, etc.) comparado con los conocidos en la técnica. También es conveniente que tales agentes presenten una eficacia equivalente, o preferentemente mejorada (es decir, un efecto fotoquimioterapéutico equivalente o potenciado) frente a los fotosensibilizantes conocidos cuando se usan en la TFD.

40 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que determinadas sales de ésteres del ácido 5-aminolevulínico tienen propiedades deseables para usar en formulaciones farmacéuticas (p. ej., formulaciones para usar en fotoquimioterapia) y que una serie de dichas sales tienen propiedades mejoradas con respecto a los compuestos de ALA conocidos y usados en la técnica. Específicamente, se ha encontrado que las sales de adición de ácido de determinados ésteres del ALA con un ácido que es un ácido sulfónico o un derivado de ácido sulfónico son particularmente adecuadas para usar en formulaciones farmacéuticas, p. ej. formulaciones para usar en fotoquimioterapia. Por ejemplo, ahora se ha encontrado que tales compuestos tienen propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como una estabilidad potenciada (p. ej., menor higroscopicidad), comparados con compuestos de ALA conocidos. También se ha encontrado que algunos de tales compuestos presentan una eficacia mejorada (es decir, un efecto fotoquimioterapéutico potenciado) frente a los compuestos de ALA que se usan actualmente en clínica, por ejemplo, comparado con las correspondientes sales de clorhidrato del ALA y de los ésteres de ALA.

50 Por lo tanto, vista desde un aspecto, la invención proporciona una sal de adición de ácido de un éster del ácido 5-aminolevulínico (éster del 5-ALA) con un ácido que es un ácido sulfónico o un derivado de ácido sulfónico, en el que dicho éster de 5-ALA es un compuesto de fórmula X:



60 en la que R¹ representa un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido, que puede opcionalmente interrumpirse por uno o más grupos -O-, -NR³-, -S- o PR³-;
R² representa un átomo de hidrógeno; y
R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, las sales de adición de ácido de acuerdo con la invención son farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona tales compuestos (es decir, sales de adición de ácido)

para usar como productos farmacéuticos, p. ej., productos farmacéuticos para usar en fotoquimioterapia o diagnóstico.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "ácido 5-aminolevulínico", "ALA" y "5-ALA" se usan de forma intercambiable y abarcan el ácido 5-amino-4-oxopentanoico. Los ésteres del 5-ALA son conocidos en general y están descritos en la técnica anterior, p. ej., en los documentos WO96/28412 y WO02/10120, cuyos contenidos se incorporan por entero en el presente documento por referencia. Los ésteres del 5-ALA preferidos para usar en la invención son los compuestos de ésteres del 5-ALA en los que el grupo 5-amino no está sustituido.

Como se usa en el presente documento, salvo que se exponga lo contrario, el término "alquilo" incluye cualquier grupo hidrocarburo, saturado o insaturado, de cadena lineal, ramificada o cíclica alifática, de cadena larga o corta, o cíclica. Opcionalmente, este grupo puede estar sustituido (p. ej., mono o polisustituido), por ejemplo, por grupos hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, alcocarboniloxi, amino, arilo, oxo, halógeno (p. ej. flúor o cloro), grupos $-SR^3$, $-NR^3_2$ o $-PR^3_2$ (en los que R^3 es como se ha definido en lo que antecede). Los grupos alquilo insaturados pueden ser mono o poliinsaturados e incluyen tanto grupos alqueno como alquino.

En el caso de R^1 , los grupos alquilo preferidos son aquellos que contienen hasta 20, p. ej. hasta 10 átomos de carbono. En particular, se prefieren los hidrocarburos saturados que tienen hasta 10 átomos de carbono, p. ej. hexilo, heptilo u octilo. Sin embargo, pueden usarse alternativamente alquilo inferiores, tales como metilo, etilo y propilo. Los grupos alquilo adecuados pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos representativos de grupos alquilo ramificados adecuados incluyen 2-metilpentilo y 4-metilpentilo. Generalmente, se prefieren los grupos alquilo lineales no ramificados.

Los grupos alquilo sustituidos pueden estar mono o polisustituidos. Por lo tanto, los grupos R^1 adecuados incluyen, por ejemplo, alquilo no sustituido, alcóxialquilo, hidroxialcoxialquilo, polihidroxialquilo, hidroxipolialquilenoxialquilo, oxaalquilo, polioxaalquilo y similares.

Los grupos alquilo R^1 sustituidos preferidos incluyen aquellos que llevan uno o más grupos oxo, preferentemente grupos alquilo C_{4-12} de cadena lineal (por ejemplo, alquilo C_{8-10}) sustituidos con uno, dos o tres (preferentemente dos o tres) grupos oxo. Ejemplos de tales grupos incluyen grupos 3,6-dioxa-1-octilo y 3,6,9-trioxa-1-decilo.

Los grupos alquilo R^1 sustituidos particularmente preferidos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C_{1-6} , preferentemente alquilo C_{1-4} , particularmente preferido alquilo C_1 o C_4 (por ejemplo, metilo) sustituido (preferentemente sustituido terminalmente) por un grupo arilo. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo, difenilo y monocíclico de 5-7 miembros, p. ej. heteroaromáticos de 5 o 6 miembros, especialmente fenilo y tales grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por uno o más (por ejemplo, uno o dos) grupos alquilo C_{1-6} (preferentemente alquilo C_{1-4} , p. ej. metilo), alcoxi (p. ej. metoxi), nitro, flúor, cloro o trifluorometilo. Los grupos heteroaromáticos adecuados incluyen aquellos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Un grupo heteroaromático preferido es piridina.

Los grupos alquilo R^1 sustituidos representativos incluyen grupos alcóximetilo, alcóxietilo y alcóxipropilo o grupos aciloximetilo, acilóxietilo y acilóxipropilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención incluyen los de fórmula I, en la que R^1 representa un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido con arilo (por ejemplo, un grupo bencilo), en el que el propio grupo arilo también puede estar sustituido como se describe en el presente documento. Especialmente, R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} , p. ej. un grupo bencilo o un grupo alquilo C_1 o C_6 , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo bencilo y el grupo alquilo C_1 o C_6 están sin sustituir.

Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula I en la que R^1 representa, ya sea un grupo alquilo sin sustituir (por ejemplo, alquilo C_{1-6}) o un grupo alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-2}) sustituido por un grupo arilo (por ejemplo, fenilo) y cada R^2 representa un átomo de hidrógeno.

Los compuestos más preferidos de acuerdo con la invención son las sales de ácido nítrico del éster de ALA de metilo, éster de ALA de 1-metilpentilo, éster de ALA de p-isopropilbencilo, éster de ALA de p-metilbencilo, éster de ALA de bencilo, éster de ALA de 2-feniletilo, éster de ALA de hexilo, éster de ALA de ciclohexilo, éster de ALA de 4-metilpentilo, éster de ALA de 2-(2-etoxietoxi)etilo, éster de ALA de p-[tri-fluorometil]bencilo, éster de ALA de p-[t-butil]bencilo, éster de ALA de p-nitrobencilo, éster de ALA de 1-etilbutilo, éster de ALA de 2-metilpentilo, éster de ALA de 4-fenilbutilo, éster de ALA de p-fluorobencilo, éster de ALA de 3,3-dimetil-1-butilo, éster de ALA de 2-fluorobencilo, éster de ALA de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, éster de ALA de 4-clorobencilo, éster de ALA de 2-metoxietilo, éster de ALA de 3-nitrobencilo, éster de ALA de 3,4-[di-cloro]bencilo, éster de ALA de 3,6-dioxa-1-octilo, éster de ALA de 3-fluorobencilo, éster de ALA de 3,6,9-trioxa-1-decilo, éster de ALA de 3-piridinil-metilo, éster de ALA de 4-bifenil-metilo, éster de ALA de 4-metoxi-bencilo, éster de ALA de 2-metilbencilo, levulinato de bencil-5-[(1-acetiloxietoxi)-carbonil]amino y éster de ALA de 3-metilbencilo.

Las sales de ácido nítrico de éster de ALA de metilo, éster de ALA de 1-metilpentilo, éster de ALA de p-

isopropilbencilo, éster de ALA de p-metilbencilo, éster de ALA de bencilo, éster de ALA de hexilo, éster de ALA de 4-metilpentilo y éster de ALA de 2-(2-etoxietoxi)etilo también son compuestos preferidos de la invención.

Un ejemplo de un compuesto particularmente preferido es:

nitrate de 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo.

5 Los compuestos de la invención o para usar en la invención se pueden preparar usando procesos y procedimientos estándar conocidos en la materia para la formación de sales.

10 Los materiales de partida para preparar sales de acuerdo con la invención incluyen ésteres de ALA que se pueden hacer reaccionar con un ácido tal como un ácido sulfónico.

Por lo tanto, se puede ver que la invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de la invención, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un éster del ALA con un ácido nítrico.

15 Alternativamente, con el fin de preparar una sal de un éster del ALA de acuerdo con la invención, se puede usar una reacción realizada en un solo matraz que implica la reacción del ácido 5-aminolevulínico, o un derivado esterificable del mismo, con un alcohol o un derivado del mismo que forma éster (p. ej., con un alcohol) en presencia de un ácido nítrico. Tal proceso forma un aspecto adicional de la invención.

20 Más en particular, este aspecto de la invención proporciona un proceso para preparar una sal de adición de ácido como se describe en lo que antecede, comprendiendo dicho proceso la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



25 (en la que

Y representa un grupo saliente, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o grupo alcoxi, o COY representa un grupo anhídrido de ácido, y R^2 es como se ha definido en lo que antecede) con un compuesto de fórmula III:



35 (en la que R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido que puede opcionalmente estar interrumpido por uno o más grupos -O-, -NR³-, -S- o -PR³-; y R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆) en presencia de ácido nítrico.

40 Tales reacciones se pueden llevar a cabo de forma conveniente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como agua, acetona, metanol, etanol o tetrahidrofurano, etc., preferentemente agua a temperaturas de hasta 100 °C, preferentemente a temperatura ambiente. Las condiciones para las reacciones dependerán de los reactivos usados y las condiciones se pueden elegir de modo que se obtenga el rendimiento máximo de la sal.

45 Los compuestos de la invención también se pueden preparar a partir de las correspondientes sales de clorhidrato, por ejemplo, usando métodos de intercambio iónico o por un método de "sal de plata" como se resume a continuación. Estos métodos forman aspectos adicionales de la presente invención.

50 El método de intercambio iónico normalmente implica una primera etapa de pasar una solución que contiene una sal de clorhidrato del éster de ALA a través de una columna de intercambio iónico y una segunda etapa de añadir el eluato de la columna a una solución de un ácido (p. ej., un ácido sulfónico). Se puede usar cualquier resina de intercambio iónico capaz de intercambiar Cl⁻ por un anión básico. Los intercambiadores de iones adecuados incluyen resinas de intercambio aniónico básicas fuertes (p. ej., Dowex® 11, Amberlyst® A26(OH) y similares). En este método los iones cloruro de la sal de clorhidrato del éster de ALA son intercambiados por iones básicos (p. ej., hidróxido) durante el paso a través de la columna. Esto proporciona la base libre que después se neutraliza con un ácido sulfónico o derivado de ácido sulfónico, formando así simultáneamente la correspondiente sal de adición de ácido sulfónico del éster del ALA.

Por lo tanto, visto desde un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para preparar una sal de adición de ácido de acuerdo con la invención, comprendiendo dicho proceso:

- 60 (i) poner en contacto una solución que comprende una sal de clorhidrato de un éster del ALA (p. ej. un compuesto de la fórmula Cl⁻ R²₂N⁺H-CH₂COCH₂CH₂CO₂R¹ en la que R^1 y R^2 son como se han definido en lo que antecede) con una resina básica de intercambio aniónico;
- (ii) opcionalmente retirar dicha resina; y
- (iii) mezclar la solución resultante con una solución que comprende un ácido nítrico.

En el método de la sal de plata, una sal de clorhidrato del éster de ALA se hace reaccionar con la sal de plata del ácido nítrico en un disolvente en el que el AgCl es insoluble (p. ej., agua). En este método, la plata se puede sustituir por cualquier otro catión que forme un compuesto insoluble con los iones cloruro en un disolvente en el que la sal de clorhidrato del éster del ALA y la sal de adición de ácido adecuada (p. ej., sal de ácido sulfónico) sean al menos

5 parcialmente (p. ej. sustancialmente) solubles.

Por lo tanto, visto desde un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la invención, comprendiendo dicho proceso:

- 10 (i) hacer reaccionar una sal de clorhidrato de un éster de ALA (p. ej. un compuesto de la fórmula $\text{Cl}^- \text{R}^2_2\text{N}^+\text{H}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ en la que R^1 y R^2 son como se definen en lo que antecede con una sal de plata de un ácido nítrico en un disolvente en el que el AgCl sea sustancialmente insoluble; y
(ii) opcionalmente separar el AgCl de la sal resultante.

- 15 Los compuestos usados como materiales de partida se conocen de la bibliografía, y en muchos casos están disponibles en el comercio o se pueden obtener usando métodos conocidos por sí mismos. El ALA, por ejemplo, está disponible en Sigma. Los métodos para preparar los ésteres de ALA se describen, por ejemplo, en los documentos WO96/28412 y WO02/10120, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia.

- 20 Algunos ejemplos de las sales de clorhidrato conocidas en la técnica anterior y adecuadas para usar como materiales de partida para la síntesis de sales de ácido sulfónico de acuerdo con la presente invención, incluyen: HCl de ALA, HCl del éster de metilo de ALA, HCl del éster de hexilo de ALA, etc.

- 25 Como se ha mencionado antes, los compuestos de la invención y para usar de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas, en concreto como inductores de porfirinas intracelulares con propiedades fotosensibilizantes que los hacen útiles como agentes fotoquimioterapéuticos. Sin embargo, los compuestos de la invención tienen una serie de ventajas frente a sales conocidas del ALA y ésteres del ALA, p. ej. las sales de clorhidrato. Primero, los compuestos de la invención en general son más estables y menos higroscópicos; esto tiene la ventaja del almacenamiento a largo plazo de preparaciones farmacéuticas sin ninguna degradación significativa de la sustancia activa que podría llevar a la pérdida de eficacia. Segundo, se ha encontrado sorprendentemente que las sales de adición de ácido de la invención tienen propiedades fotosensibilizantes mejoradas; los niveles de fluorescencia después de la administración de las sales de ácido sulfónico son mayores que con las correspondientes sales de clorhidrato.

- 35 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de adición de ácido de la invención, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéutico.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica, como se describe en lo que antecede, para usar como medicamento, p. ej. en fotoquimioterapia o diagnóstico.

- 40 En un aspecto adicional más, también se proporciona el uso de una sal de adición de ácido de la invención para preparar un agente terapéutico para usar en fotoquimioterapia, y en especial para el tratamiento de trastornos o anomalías de superficies externas o internas del cuerpo que son sensibles a la fotoquimioterapia.

- 45 Las anomalías y trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención, incluyen cualesquiera anomalías o trastornos malignos, premalignos y no malignos sensibles a la fotoquimioterapia, p. ej. carcinoma de células basales (bcc), tumores u otros crecimientos, trastornos de la piel tales como psoriasis o queratosis actínica y acné, abrasiones de la piel, y otras enfermedades o infecciones, p. ej. infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, por ejemplo, infecciones por el virus del Herpes. La invención es particularmente adecuada para el tratamiento de enfermedades, trastornos o anomalías en los que se forman lesiones discretas a las que se pueden aplicar directamente las composiciones (lesiones, se usa en el presente documento en un sentido amplio que incluye tumores y similares).

- 55 Las superficies corporales internas y externas que se pueden tratar de acuerdo con la invención incluyen la piel y otras superficies epiteliales y serosas, incluyendo por ejemplo, mucosa, revestimientos de órganos, p. ej., los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, y glándulas con conductos que desembocan en dichas superficies (p. ej. hígado, folículos pilosos con glándulas sebáceas, glándulas mamarias, glándulas salivares y vesículas seminales). Además de la piel, dichas superficies incluyen por ejemplo, el revestimiento vaginal, el endometrio y el urotelio. Dichas superficies también pueden incluir cavidades formadas en el cuerpo después de extirpación de tejido enfermo o canceroso, p. ej., cavidades cerebrales después de extirpación de tumores tales como gliomas.

Por lo tanto, las superficies de ejemplo incluyen: (i) piel y conjuntiva; (ii) el revestimiento de la boca, faringe, esófago, estómago, intestinos y apéndices intestinales, recto y canal anal; (iii) el revestimiento de las fosas nasales, senos nasales, nasofaringe, tráquea, bronquios y bronquiolos; (iv) el revestimiento de los uréteres, vejiga urinaria y uretra; (v) el revestimiento de la vagina, cuello uterino y útero; (vi) pleura parietal y visceral; (vii) el revestimiento de las cavidades peritoneal y pélvica, y la superficie de los órganos contenidos en esas cavidades; (viii) la duramadre y las

- 65

meninges; (ix) cualquier tumor en tejidos sólidos que pueden estar accesibles para la luz fotoactivante, p. ej., directamente, en el momento de la cirugía o por una fibra óptica insertada a través de una aguja.

5 Las composiciones de la invención se pueden formular de cualquier manera convencional con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables, de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia. Cuando sea adecuado, los compuestos o composiciones de acuerdo con la invención se esterilizan, p. ej. por irradiación γ , tratamiento en autoclave o esterilización térmica, antes o después de la adición de un vehículo o excipiente en el que están presentes, para proporcionar formulaciones estériles.

10 Las composiciones se pueden administrar por vía tópica, oral o sistémica. Se prefieren las composiciones tópicas e incluyen geles, cremas, pomadas, pulverizadores, lociones, bálsamos, barras, jabones, polvos, pesarios, aerosoles, gotas, soluciones y cualquiera de las otras formas farmacéuticas convencionales en la técnica.

15 Las pomadas, geles y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, dispersantes, de suspensión, espesantes o colorantes. Los polvos se pueden formar con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada. Las gotas y soluciones se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, solubilizantes o de suspensión. Los pulverizadores en aerosol se suministran convenientemente de envases presurizados, usando un propulsor adecuado.

25 Alternativamente, las composiciones se pueden proporcionar en una forma adaptada para la administración oral o parenteral, por ejemplo, por inyección intradérmica, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Por lo tanto, las formas farmacéuticas alternativas incluyen comprimidos sencillos o recubiertos, cápsulas, suspensiones y soluciones que contienen el componente activo opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, p. ej., con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa sólida o mezclas de las mismas adecuadas.

30 Las composiciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, potenciadores de la adsorción, p. ej., agentes de penetración en la superficie mencionados más adelante, y similares.

35 Las composiciones de la invención se pueden formular para así proporcionar la liberación rápida, sostenida o retrasada del principio activo después de la administración al paciente usando procedimientos bien conocidos en la materia.

40 También se pueden usar agentes solubilizantes y/o estabilizantes, p. ej. ciclodextrinas (CD) α , β , γ y HP-ciclodextrina β .

45 Las composiciones pueden estar en cualquier forma de dosificación adecuada, por ejemplo, como una emulsión o en liposomas, niosomas, microesferas, nanopartículas o similares. El compuesto de la invención después se puede absorber, incorporar o unir a estas formas.

50 La concentración de los compuestos de la invención en las composiciones depende de la naturaleza del compuesto, la composición, el modo de administración, la afección que se va a tratar y el paciente, y se puede variar o ajustar de acuerdo con la elección. Sin embargo, en general, son adecuados intervalos de concentración de 0,01 a 50 %, p. ej., de 0,05 a 20 %, p. ej., 1-10 % (p/p). Para aplicaciones terapéuticas se ha encontrado que son adecuados intervalos de concentración de 0,1 a 50 %, p. ej. de 0,2 a 30 % (p/p). Se pueden usar dosis inferiores cuando los compuestos son muy lipófilos, p. ej. en un intervalo de concentración de 0,01 a 10 %, p. ej. de 0,02 a 1 % (p/p).

55 La administración tópica en sitios inaccesibles se puede lograr por técnicas conocidas en la materia, p. ej. usando catéteres u otros sistemas adecuados de suministro de fármacos.

60 Después de la administración en la superficie, el área tratada se expone a la luz para lograr el efecto fotoquimioterapéutico. El periodo de tiempo después de la administración en el que se produce la exposición a la luz, dependerá de la naturaleza de la composición, la afección que se va a tratar y la forma de administración. Este puede ser en general del orden de 0,5 a 48 horas, p. ej., de 1 a 10 horas.

La irradiación en general se aplicará con un nivel de dosis de 40 a 200 Julios/cm², por ejemplo, de 100 Julios/cm².

65 La longitud de onda de la luz usada para la irradiación se puede seleccionar para lograr un efecto fotoquimioterapéutico adecuado. Se ha encontrado que es eficaz la irradiación con luz blanca, en particular luz que tiene longitudes de onda en el intervalo de 300-800 nm, por ejemplo, en el intervalo de 500-700 nm. Puede ser

particularmente importante incluir las longitudes de onda de 630 y 690 nm.

Las sales de adición de ácido de la invención se pueden usar en un método de tratamiento fotoquimioterapéutico de trastornos o anomalías de superficies externas o internas del cuerpo, que comprende administrar a las superficies
5 afectadas una sal de adición de ácido o la composición como se ha definido en lo que antecede, y exponer dichas superficies a luz (p. ej. luz blanca), preferentemente a luz en la región de longitud de onda de 300-800 nm (p. ej. luz azul en la región de longitud de onda de 380-440 nm). Alternativamente, se puede usar luz en la región de longitud de onda de 500-700 nm.

Los métodos para irradiar diferentes regiones del cuerpo, p. ej. lámparas o láseres son bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, Van den Bergh, *Chemistry in Britain*, mayo 1986 pág. 430-439). Para las regiones inaccesibles, esto se puede lograr de forma conveniente usando fibras ópticas.

Los compuestos de la invención se pueden formular y/o administrar con otros agentes fotosensibilizantes, por ejemplo, Photofrin®, o con otros componentes activos que puedan potenciar el efecto fotoquimioterapéutico. Por ejemplo, se pueden incluir de forma beneficiosa agentes quelantes para potenciar la acumulación del potente fotosintetizador protoporfirina IX (Pp); la quelación de hierro por agentes quelantes previene su incorporación en la Pp para formar el grupo hemo por acción de la enzima ferroquelatasa, conduciendo así a una acumulación de Pp. De esta forma, se potencia el efecto fotosensibilizante.

Los agentes quelantes de tipo ácido aminopolicarboxílico son particularmente adecuados para usar en relación con esto, incluyendo cualquiera de los quelantes descritos en la bibliografía para la detoxificación de metales o para la quelación de iones metálicos paramagnéticos en agentes de contraste para la generación de imágenes por resonancia magnética. Se pueden mencionar en particular EDTA, CDTA (ácido ciclohexanodiaminatetraacético), DTPA y DOTA y derivados/análogos de los mismos bien conocidos. Se prefiere el EDTA. Para lograr el efecto de
25 quelación del hierro, también se puede usar la desferrioxamina y otros sideróforos, p. ej. junto con los agentes quelantes de tipo ácido aminopolicarboxílico, tales como el EDTA. El agente quelante se puede usar de forma conveniente en una concentración de 0,05 a 20 %, p. ej. de 0,1 a 10 % (p/p).

Como se describe en el documento WO95/07077, también se ha encontrado que los agentes ayudantes de la penetración en la superficie, y en especial los dialquilsulfóxidos tales como el dimetilsulfóxido (DMSO) pueden tener un efecto beneficioso en la potenciación del efecto fotoquimioterapéutico. Los agentes ayudantes de la penetración en la superficie para usar en la invención pueden ser cualquiera de los agentes ayudantes de la penetración en la superficie descritos en la bibliografía farmacéutica, p. ej., quelantes (p. ej. EDTA), tensioactivos (p. ej. dodecilsulfato
35 sódico), no tensioactivos, sales biliares (p. ej. desoxicolato sódico) y ácidos grasos (p. ej. ácido oleico). Los ejemplos de agentes ayudantes de la penetración en la superficie incluyen HPE -101 (disponible en Hisamitsu), DMSO y otros dialquilsulfóxidos, en particular n-decilmetil-sulfóxido (NDMS), dimetilsulfacetamida, dimetilformamida (DMFA), dimetilacetamida, glicoles, diferentes derivados de pirrolidona (Woodford *et al.*, *J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology*, 1986, 5: 167-177), y Azone® (Stoughton *et al.*, *Drug Dpv. Ind. Pharm.* 1983, 9: 725-744), o mezclas de los mismos.

Sin embargo, se prefiere el DMSO debido a sus actividades antihistamínicas y antiinflamatorias y su efecto estimulador en la actividad de las enzimas ALA-sintasa y ALA-deshidrogenasa (las enzimas que forman y condensan el ALA al porfobilinógeno, respectivamente) potenciando así la formación de la forma activa, la Pp.

El agente de penetración de la superficie se puede proporcionar de forma conveniente en el intervalo de concentración de 0,2 a 50 % (p/p), p. ej., aproximadamente del 10 % (p/p).

Las composiciones de la invención se pueden formular y/o administrar adicionalmente con otros agentes, para mejorar la eficacia de la TFD. Además, cuando se tratan tumores, por ejemplo, se pueden usar inhibidores angiogénicos (fármacos antiangiogénicos) que se ha encontrado que son útiles para tratar tumores (O'Reilly *et al.*, *Nature Medicine*, 2, pág. 689-692, 1996; Yamamoto *et al.*, *Anticancer Research*, 14, pág. 1-4, 1994; y Brooks *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 96, pág. 1815-1822, 1995) junto con composiciones de la invención en la TFD para dañar más el sistema vascular del tumor. Los inhibidores angiogénicos que se pueden usar incluyen TNP-470 (AGM-1470, un análogo sintético de un producto de secreción fúngico llamado fumagilina; Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka, Japón), angiostatina (Surgical Research Lab. at Children's Hospital Medical Center of Harvard Medical School) y antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_3$ (p. ej. anticuerpo monoclonal contra la integrina $\alpha_v\beta_3$, The Scripps Research Institute, LaJolla, CA).

Alternativamente, o adicionalmente, se pueden usar agentes de inmunoterapia (p. ej. anticuerpos o efectores tales como el factor activante de macrófagos) o agentes quimioterapéuticos, para mejorar la TFD de acuerdo con la invención. La administración de estos agentes complementarios debe realizarse en términos de la vía, concentración y formulación, de acuerdo con métodos conocidos para usar estos agentes. Estos agentes adicionales se pueden administrar antes, después o durante la TFD, dependiendo de su función. Por ejemplo, se pueden añadir inhibidores de la angiogénesis de 5 a 10 días después de la TFD para prevenir que el tumor vuelva a crecer.

Se pueden usar similarmente otros agentes anticancerígenos en combinación con una composición de la invención,

como parte de la formulación o como un tratamiento separado para administrar de forma simultánea, separada o secuencial.

5 También se ha encontrado que la glucosa ayuda a la TFD cuando se aplica por vía tópica o sistémica. Cuando se contempla la administración tópica, la formulación, p. ej. una crema, puede contener convenientemente glucosa de 0,01 % a 10 % (p/p).

10 De acuerdo con la afección que se va a tratar y la naturaleza de la composición, los compuestos para usar en la invención se pueden coadministrar con tales otros agentes opcionales, por ejemplo, en una sola composición o se pueden administrar de forma secuencial o separada. Realmente, en muchos casos se puede obtener un efecto fotoquimioterapéutico particularmente beneficioso mediante pretratamiento con el agente ayudante de la penetración en la superficie en una etapa separada, antes de la administración de los compuestos de la invención. Además, en algunas situaciones puede ser beneficioso un tratamiento previo con un agente ayudante de la penetración en la superficie, seguido de la administración del agente fotoquimioterapéutico junto con el agente ayudante de la penetración en la superficie. Cuando se usa un agente ayudante de la penetración en la superficie en el tratamiento previo, este se puede usar en concentraciones altas, p. ej., hasta 100 % (p/p). Si se usa dicha etapa de tratamiento previo, el agente fotoquimioterapéutico se puede administrar posteriormente hasta varias horas después del tratamiento previo, p. ej. en un intervalo de 5-60 minutos después del tratamiento previo.

20 Vista desde otro aspecto, la invención proporciona, por lo tanto, un producto que comprende una sal de adición de ácido de la invención, junto con al menos un agente ayudante de la penetración en la superficie, y opcionalmente uno o más agentes quelantes como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de trastornos o anomalías de superficies externas o internas del cuerpo, que son sensibles a la fotoquimioterapia.

25 Visto de forma alternativa, este aspecto de la invención también proporciona un kit para usar en fotoquimioterapia de trastornos o anomalías de superficies externas o internas del cuerpo, que comprende:

- a) un primer envase que contiene una sal de adición de ácido de la invención,
- 30 b) un segundo envase que contiene al menos un agente ayudante de la penetración en la superficie; y opcionalmente
- c) uno o más agentes quelantes contenidos en dicho primer envase o en un tercer envase.

35 Se observará que el método de terapia que usa compuestos descritos en lo que antecede, inevitablemente implica el suministro de porfirinas intracelulares que son fluorescentes en el sitio del trastorno o anomalía que se va a tratar. Aunque la intensidad de esta fluorescencia se puede usar para eliminar células anómalas, la localización de la fluorescencia se puede usar para visualizar el tamaño, la extensión y situación de la anomalía o trastorno. La fluorescencia se puede generar por excitación con luz azul (p. ej. luz en la región de longitud de onda de 350-440 nm) y medir en la región de longitud de onda de 550-750 nm.

40 La anomalía o trastorno identificado o confirmado de esta forma en el sitio de investigación, después se puede tratar por técnicas terapéuticas alternativas, p. ej. tratamiento quirúrgico o químico, o por el método de terapia de la invención por acumulación continuada de fluorescencia o por la aplicación adicional de compuestos de la invención en el sitio adecuado. Se observará que las técnicas de diagnóstico pueden necesitar niveles de fluorescencia inferiores para la visualización que los usados en tratamientos terapéuticos. Por lo tanto, en general, son adecuados intervalos de concentración de 0,2 a 30 %, p. ej. 1-5 % (p/p). Los sitios, métodos y modos de administración se han considerado antes con respecto a los usos terapéuticos y son aplicables también a los usos de diagnóstico descritos en el presente documento.

50 Los compuestos de la invención también se pueden usar para técnicas de diagnóstico *in vitro*, por ejemplo, para el examen de células contenidas en fluidos corporales. La mayor fluorescencia asociada con el tejido que no es normal puede ser convenientemente indicativa de una anomalía o trastorno. Este método es muy sensible y se puede usar para la detección precoz de anomalías o trastornos, por ejemplo, para el carcinoma de vejiga o pulmón por examen de células epiteliales en muestras de orina o esputo, respectivamente. Otros fluidos corporales útiles que se pueden usar para el diagnóstico además de la orina y el esputo, incluyen la sangre, semen, lágrimas, líquido cefalorraquídeo, etc. También se pueden evaluar muestras o preparaciones de tejidos, por ejemplo, muestra de tejido de biopsia o de la médula ósea. Por lo tanto, la presente invención se extiende al uso de compuestos de la invención para el diagnóstico de acuerdo con los métodos mencionados antes para la fotoquimioterapia, y a los productos y kits para realizar dicho diagnóstico.

60 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el diagnóstico *in vitro* de anomalías o trastornos, ensayando una muestra de fluido corporal o tejido de un paciente, comprendiendo dicho método al menos las siguientes etapas:

- 65 i) mezclar dicho fluido corporal o tejido con una sal de adición de ácido de acuerdo con la invención,
- ii) exponer dicha mezcla a la luz,

- iii) determinar el nivel de fluorescencia, y
- iv) comparar el nivel de fluorescencia con los niveles de control.

Ahora la invención se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes, con referencia a los dibujos, en los que:

La figura 1 muestra la fluorescencia de la piel después de aplicación tópica de formulaciones en crema que contienen sales de clorhidrato, bromhidrato y nitrato de ácido bencil 5-amino-4-oxopentanoico, las barras indican la desviación típica.

Los ejemplos 1, 2 y 4 no forman parte de la invención.

Ejemplo 1 - Preparación del metanosulfonato del 5-amino-4-oxopentanoato de hexilo (método de intercambio iónico) (referencia).

Una solución del clorhidrato del 5-amino-4-oxopentanoato de hexilo (1,0 g; 4,0 mmol) en agua (5 ml) y etanol al 96 % (5 ml) se pasó a través de una columna Amberlyst A-26(OH) (2,1 g; 8,8 mequiv.) a una solución de ácido metanosulfónico (0,38 g; 4,0 mmol) en agua (3 ml). La columna con la resina se lavó con etanol acuoso al 50 % (10 ml) y los eluyentes combinados se evaporaron hasta sequedad. Después de secar durante la noche, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice 60 de 170 x 25 mm eluida con acetonitrilo (200 ml), metanol en acetonitrilo al 5 % (500 ml), metanol en acetonitrilo al 7,5 % (500 ml) y metanol en acetonitrilo al 10 % (750 ml), recogiendo 27 fracciones x 50 ml. La evaporación de las fracciones que contenían producto dio 0,77 g (62 %) de residuo, p.f. 132-134 °C.

RMN ¹H: (200 MHz; DMSO-d₆): δ 0,87 (3H, t, J = 6 Hz), 1,27 (6H, s ancho), 1,56 (2H, m, J = 6 Hz), 2,35 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6 Hz), 4,00 (4H, m), 8,08 (3H, s ancho).

RMN ¹³C: (50 MHz; DMSO-d₆): δ 13,8, 21,8, 24,9, 27,0, 30,8, 34,1, 39,5, 46,6, 64,0, 171,8, 202,4.

Ejemplo 2 - Preparación del metanosulfonato del ácido 5-amino-4-oxopentanoico (método de la sal de plata) (referencia).

Una solución del clorhidrato del ácido 5-amino-4-oxopentanoico (1,0 g; 6,0 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una solución en agitación de metanosulfonato de plata (1,22 g; 6,0 mmol) en agua (10 ml) en un matraz erlenmeyer tapado, envuelto con papel de aluminio. La mezcla se agitó durante la noche y se transfirió a tubos de centrifuga. La mezcla se centrifugó y se decantó. El residuo se lavó con agua (2 x 1 ml). Después de centrifugar, las soluciones acuosas combinadas se liofilizaron durante la noche para dar el metanosulfonato del ácido 5-amino-4-oxopentanoico (1,3 g; 96 % de rendimiento), p.f. 153,5-154,5 °C.

RMN ¹H: (200 MHz; DMSO-d₆): δ 2,39 (3H, s), 2,50 (2H, t, J = 6 Hz), 2,72 (2H, t, J = 4 Hz), 3,97 (2H, s), 8,08 (3H, s ancho).

RMN ¹³C: (50 MHz; DMSO-d₆): δ 27,2, 34,2, 39,5, 46,6, 173,2, 202,6.

Ejemplo 3 – Nitrato de 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo

Se preparó a partir de clorhidrato de 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo y nitrato de plata usando el método de sal de plata, p.f. 82-86 °C.

RMN ¹H: (200 MHz; DMSO-d₆): δ 2,63 (2H, t, J = 6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 6 Hz), 4,00 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,37 (5H, s), 8,10 (3H, s a).

RMN ¹³C: (50 MHz; DMSO-d₆): δ 27,0, 34,1, 39,5, 46,6, 65,5, 127,6, 127,8, 128,2, 135,9, 171,7, 202,4.

Ejemplo 4 – Actividad biológica -Sales del ácido 5-amino-4-oxopentanoico (referencia)

Método: En el estudio se usaron ratones desnudos atímicos Balb/c hembras, con un peso aproximado de 22 g, obtenidos del Departamento de Animales de Laboratorio, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Noruega. Cada grupo constaba de tres ratones.

Cada ratón recibió 0,05-0,1 g de formulación aplicada tópicamente en el flanco derecho del cuerpo, uniformemente distribuido y cubierto con un vendaje (Opsite Flexigrid, Smith y Nephew Medical Ltd., Hull, Inglaterra).

El dispositivo de medición de punto de fibra usado consistió en un haz de fibras ópticas conectado a un espectrofluorímetro que produjo la luz de excitación de 407 nm. La luz de excitación, que es capaz de penetrar 0,1 - 0,5 mm en el tejido, se llevó a través de la mitad de las fibras a la piel del ratón. El espectro de fluorescencia de emisión resultante (550-750 nm) se recogió y se llevó a través de las fibras restantes en un fotomultiplicador para la cuantificación. El espectro de fluorescencia de la piel se midió a 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la administración y se representó en función del tiempo.

Ejemplo 5 – Formulaciones

Se formularon diferentes sales de ácido 5-amino-4-oxopentanoico o de su éster de bencilo en Unguentum Merck para estudios dérmicos. Todas las formulaciones de crema contenían 0,5 mmol de sustancia por 10 g de crema para asegurar la misma concentración molar. Se realizaron correcciones en el caso de las sales 2: 1 de manera que la

concentración molar de ácido 5-amino-4-oxopentanoico o el correspondiente éster correspondiera a 0,5 mmol/10 g de crema. Suponiendo que 10 g de crema es igual a 10 ml, la concentración molar aproximada es de 0,5 mmol/10 ml = 50 mM. La preparación de las formulaciones se resume en la Tabla 1 a continuación.

5

Tabla 1 - Formulaciones dérmicas

sustancia-sal	peso mol.	Formulación (mg/10 g de crema)
HCl del ácido 5-amino-4-oxopentanoico	168	85
HBr del ácido 5-amino-4-oxopentanoico	213	107
HCl del 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo	258	130
HBr del 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo	302	151
HNO ₃ del 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo	284	142
bencenosulfonato del 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo	378	189
sulfato del 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo	269*	135
fosfato del 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo	261*	131

* Asumiendo 1/2 mol de sulfato o hidrogenofosfato por mol de 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo.

Ejemplo 6 - Actividad biológica. Sales de 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo

10

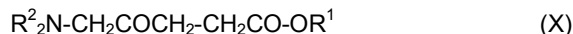
La preparación de las formulaciones se describe en el Ejemplo 5. Se usó el mismo sistema experimental que en el Ejemplo 4. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Se puede ver en la Figura 1 que la sal de nitrato del 5-amino-4-oxopentanoato de bencilo era más eficaz en la inducción de la fluorescencia de la piel que la sal clorhidrato.

15

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición de ácido de un éster del ácido 5-aminolevulínico (éster del 5-ALA) con ácido nítrico, en el que dicho éster del 5-ALA es un compuesto de fórmula X:



en la que R^1 representa un grupo alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido que puede opcionalmente estar interrumpido por uno o más grupos -O-, - NR^3 -, -S- o - PR^3 -;

R^2 representa un átomo de hidrógeno; y

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .

2. Una sal de adición de ácido según la reivindicación 1, en la que R^1 representa un grupo alquilo C_{1-6} sin sustituir o un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con un grupo arilo.

3. Una sal de adición de ácido según la reivindicación 1, en la que R^1 representa un grupo alquilo de cadena lineal interrumpido por uno o más grupos -O-.

4. Una sal de adición de ácido según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de fórmula X es éster de metilo de 5-ALA, éster de hexilo de 5-ALA, éster de bencilo de 5-ALA o éster de 3,6-dioxa-1-octilo de 5-ALA.

5. Un proceso para preparar una sal de adición de ácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicho proceso:

a) hacer reaccionar un éster de 5-ALA con ácido nítrico; o

b) la reacción del ácido 5-aminolevulínico, o un derivado esterificable del mismo, con un alcohol o un derivado que forma un éster del mismo en presencia de ácido nítrico.

6. Un proceso para la preparación de una sal de adición de ácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicho proceso:

(i) poner en contacto una solución que comprende una sal de clorhidrato de un éster de 5-ALA con una resina de intercambio aniónico básico;

(ii) opcionalmente retirar dicha resina; y

(iii) mezclar la solución resultante con una solución que comprende ácido nítrico.

7. Un proceso para la preparación de una sal de adición de ácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicho proceso:

(i) hacer reaccionar una sal de clorhidrato de un éster de 5-ALA con una sal de plata de ácido nítrico, en un disolvente en el que AgCl es sustancialmente insoluble; y

(ii) opcionalmente separar AgCl de la sal resultante.

8. Un proceso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7 donde dicha sal de clorhidrato de un éster de 5-ALA es un compuesto de la fórmula $\text{Cl}^- \text{R}^2_2\text{N}^+\text{H-CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ en la que R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1.

9. Una sal de adición de ácido obtenible haciendo reaccionar un éster de 5-ALA con ácido nítrico; u obtenible mediante un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.

10. Una composición farmacéutica que comprende una sal de adición de ácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 9, junto con al menos un portador o excipiente farmacéutico.

11. Una sal de adición de ácido o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 9 o 10 para uso como un medicamento.

12. Una sal de adición de ácido o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 9 o 10 para uso en terapia fotodinámica, fotoquimioterapia o diagnóstico.

13. Una sal de adición de ácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 9 para uso en el tratamiento o diagnóstico de trastornos o anomalías de superficies externas o internas del cuerpo que son sensibles a fotoquimioterapia.

14. Un producto que comprende una sal de adición de ácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 9, junto con al menos un agente ayudante de la penetración en la superficie, y opcionalmente uno o más agentes quelantes, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de

trastornos o anomalías de superficies externas o internas del cuerpo que son sensibles a la fotoquimioterapia.

15. Un kit para usar en la fotoquimioterapia de trastornos o anomalías de superficies externas o internas del cuerpo que comprende:

- 5
- a) un primer envase que contiene una sal de adición de ácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 9,
 - b) un segundo envase que contiene al menos un agente ayudante de la penetración en la superficie; y
- 10
- opcionalmente
 - c) uno o más agentes quelantes contenidos en dicho primer envase o en un tercer envase.

16. Un método de diagnóstico *in vitro* de anomalías o trastornos, mediante el ensayo de una muestra de fluido corporal o tejido de un paciente, comprendiendo dicho método al menos las siguientes etapas:

- 15
- i) mezclar dicho fluido corporal o tejido con una sal de adición de ácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 9,
 - ii) exponer dicha mezcla a la luz,
 - iii) determinar el nivel de fluorescencia, y
 - iv) comparar el nivel de fluorescencia con los niveles de control.
- 20

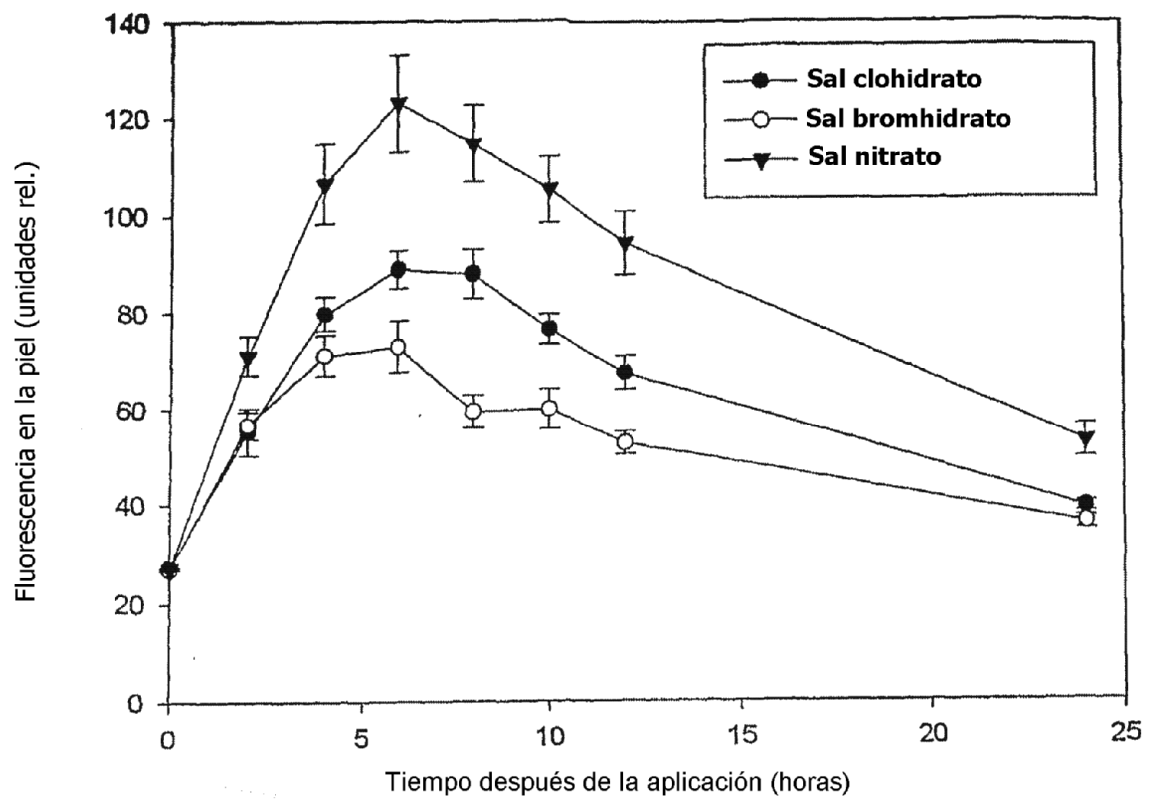


Figura 1