



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102007901487612
Data Deposito	25/01/2007
Data Pubblicazione	25/07/2008

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

FARMACO PER LA CURA DELLA TALASSEMIA, DELL'ANEMIA FALCIFORME E DI TUTTE LE ALTRE FORME DI ANEMIA TRATTABILI CON QUESTO, METODO DI ATTIVAZIONE DEL FARMACO, COMPOSIZIONE FARMACEUTICA AVENTE COME PRINCIPIO ATTIVO IL FARMACO E METODO FOTOCHEMIOTERAPICO UTILIZZANTE IL FARMACO.

DESCRIZIONE

dell'invenzione avente per titolo:

"Farmaco per la cura della talassemia, dell'anemia falciforme e di tutte le altre forme di anemia trattabili con questo, metodo di attivazione del farmaco, composizione farmaceutica avente come principio attivo il farmaco e metodo fotochemioterapico utilizzando il farmaco"

della UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA a Ferrara, della UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA a Padova e della ASSOCIAZIONE VENETA PER LA LOTTA ALLA TALASSEMIA a Rovigo

depositata il 25 gennaio 2007 presso la Camera di Commercio dell'Industria, dell'Artigianato e dell'Agricoltura di Venezia.

La presente invenzione riguarda un farmaco per la cura della talassemia, dell'anemia falciforme e di tutte le altre forme di anemia trattabili con questo.

La cura si basa sull' induzione efficace del differenziamento cellulare eritroide e incremento della produzione di RNA messaggero per la gamma-globina associato ad aumentata biosintesi di emoglobina fetale (HbF).

L'esistenza di sostanze in grado di indurre l'espressione del gene per la gamma-globina e la sintesi di emoglobina HbF in soggetti adulti è nota da tempo (Rodgers GP, Rachmilewitz EA, British J. Haematology, 91:263-268, 1995; Rochette J, Craig JE e Thein SL, Blood Reviews, 8: 213-224, 1994; Dover GJ, Brusilow S, Samid D, New England Journal of Medicine, 327: 569-570, 1992; Ikuta T, Atweh G, Boosalis V, White GL, De Fonseca S, Boosalis M, Faller DV, Perrine SP, Annals of New York Academy of Sciences, 850:87-99, 1998). Nella maggior parte dei casi, tali sostanze sono anche in grado di attivare o potenziare la trascrizione dei geni per le globine embrionali e fetali in sistemi sperimentali modello.

Nell'essere umano, l'attivazione della trascrizione dei geni per le globine gamma in soggetti adulti conduce alla produzione di emoglobina fetale mimando il fenotipo HPFH (High Persistence of Fetal Hemoglobin) che conferisce un quadro clinico favorevole a pazienti affetti da beta-talassemia, anche in forma omozigote (Ikuta T, Atweh G, Boosalis V, White GL, De Fonseca S, Boosalis M, Faller DV, Perrine SP, Annals of New York Academy of Sciences, 850:87-99, 1998).

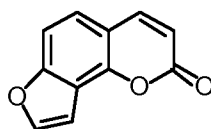
E' anche noto che l'angelicina –un derivato isopsoralenico naturale e sintetico allo stato fondamentale - così come i suoi analoghi strutturali, sempre allo stato fondamentale, sono in grado di indurre detta espressione

del gene per la gamma-globina e la biosintesi di HbF (Lampronti I., Bianchi N Borgatti M., Fibach E., Prus E., Gambari R. *Eur J Haematology* 71 189-195 2003). In virtù di tale attività, queste molecole possono essere di interesse nella terapia della beta-talassemia e della anemia falciforme (domanda di brevetto n. TO2002A000684 del 31 luglio 2002). Tale attività è inaspettata alla luce degli utilizzi terapeutici noti dell'angelicina e dei suoi analoghi strutturali (Kong LD, Tan RX, Woo AY, Cheng CH. *Pharmacol Toxicol*, 88(2):75-80, 2001; Mosti L, Lo Presti E, Menozzi G, Marzano C, Baccichetti F, Falcone G, Filippelli W, Piucci B. *Il Farmaco*, 53(8-9):602-10, 1998; Sardari S, Mori Y, Horita K, Micetich RG, Nishibe S, Daneshtalab M. *Bioorg Med Chem*, 7(9):1933-40, 1999; Jakobs AE, Christiaens L. *J Org Chem*, 61(14):4842-4844, 1996; Iester M, Fossa P, Menozzi G, Mosti L, Baccichetti F, Marzano C, Simonato M. *Il Farmaco*, 50 (10): 669-678, 1995; Bisagni E. *Photochem Photobiol, Review*, 14(1-2):23-46, 1992; Dall'Acqua F, Vedaldi D, Bordin F, Baccichetti F, Carllassare F, Tamaro M, Rodighiero P, Pastorini G, Guiotto A, Recchia G, Cristofolini. *J Med Chem*, 26(6):870-6, 1983; Dall'Acqua F, Vedaldi D, Guiotto A, Rodighiero P, Carllassare F, Baccichetti F, Bordin F. *J Med Chem*, 24(7):806-11, 1981; Conconi MT, Montesi F, Parnigotto PP. *Pharmacol Toxicol*, 82(4):193-8, 1998; Marzano C, Severin E, Pani B, Guiotto A, Bordin F. *Environ Mol Mutagen*, 29(3):256-64, 1997; Bordin F, Dall'Acqua F, Guiotto A. *Pharmacol Ther, Review*, 52(3):331-63, 1991; Backhouse CN, Delporte CL, Negrete RE, Erazo S, Zuniga A, Pinto A, Cassels BK. *J. Ethnopharmacol*, 78(1): 27-31, 2001).

L'angelicina, allo stato fondamentale, è infatti stata proposta in letteratura come agente antiinfiammatorio (Backhouse CN, Delporte CL, Negrete RE, Erazo S, Zuniga A, Pinto A, Cassels BK. *J. Ethnopharmacol*,

78(1): 27-31, 2001) e antifungino (Sardari S, Mori Y, Horita K, Micetich RG, Nishibe S, Daneshtalab M. Bioorg Med Chem, 7(9):1933-40, 1999).

La sua formula di struttura è la seguente:



Angelicina (2-oxo-(2H)-furo(2,3-h)-1-benzopirano)

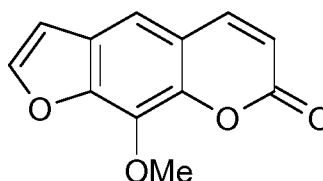
Inoltre l'angelicina ed alcuni suoi analoghi strutturali, fotoattivati con luce UVA, sono stati proposti in letteratura, per il trattamento della psoriasi (Terapia PUVA) (Furocoumarin for the photochemotherapy of psoriasis and related skin diseases. Brevetto U.S.A. 4312883 e brevetto U.S.A. 5001147 Dall'Acqua F, Vedaldi D, Bordin F, Baccichetti F, Carlassare F, Tamaro M, Rodighiero P, Pastorini G, Guiotto A, Recchia G, Cristofolini. J Med Chem, 26(6):870-6, 1983; Dall'Acqua F, Vedaldi D, Guiotto A, Rodighiero P, Carlassare F, Baccichetti F, Bordin F. J Med Chem, 24(7):806-11, 1981), della micosi fungoide e di altre malattie cutanee, come agenti antiproliferativi ed immunomodulatori (Bordin F, Dall'Acqua F, Guiotto A. Pharmacol Ther, Review, 52(3):331-63, 1991; Backhouse CN, Delporte CL, Negrete RE, Erazo S, Zuniga A, Pinto A, Cassels BK. J. Ethnopharmacol, 78(1): 27-31, 2001; F. Dall'Acqua, G.Viola, D. Vedaldi Molecular basis of psoralen photochemotherapy (Chapter 142) in CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology. W.M. Hoorspool and F. Lenci Eds.CRC Press Boca Raton USA 2004, pp. 1-17). Nel caso della terapia PUVA, il paziente assume per via orale o per applicazione topica la furocumarina e

successivamente viene sottoposto a irradiazione con luce UVA a livello cutaneo. Le furocumarine sono state proposte anche come induttori della pigmentazione attraverso la stimolazione della protein-chinasi C (PKC) e conseguentemente dell'enzima tirosinasi (Bordin F, Dall'Acqua F, Guiotto A. *Pharmacol Ther, Review*, 52(3):331-63, 1991; Caffieri S., Ruzzene M., Guerra B., Frank S., Vedaldi D., Dall'Acqua F. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 22, 253-257 1994; Anthony F.A., Laboda J.C., Costlow M.E., *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 13, 9-15 1997). Infine derivati aminopsoralenici vengono impiegati come agenti fotosterilizzanti per gli emoderivati (F. Dall'Acqua, G. Viola, D. Vedaldi *Molecular basis of psoralen photochemotherapy* (Chapter 142) in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*. W.M. Hoorspool and F. Lenci Eds. CRC Press Boca Raton USA 2004, pp. 1-17).

La sintesi chimica dell'angelicina e dei suoi analoghi strutturali è stata descritta in letteratura (Brevetto U.S.A. n. 5179217; Kong LD, Tan RX, Woo AY, Cheng CH. *Pharmacol Toxicol*, 88(2):75-80, 2001; Mosti L, Lo Presti E, Menozzi G, Marzano C, Baccichetti F, Falcone G, Filippelli W, Piucci B. *Il Farmaco*, 53(8-9):602-10, 1998; Sardari S, Mori Y, Horita K, Micetich RG, Nishibe S, Daneshtalab M. *Bioorg Med Chem*, 7(9):1933-40, 1999; Jakobs AE, Christiaens L. *J Org Chem*, 61(14):4842-4844, 1996; Iester M, Fossa P, Menozzi G, Mosti L, Braccichetti F, Marzano C, Simonato M. *Il Farmaco*, 50(10): 669-678, 1995; Bisagni E. *Photochem Photobiol, Review*, 14(1-2):23-46, 1992)).

Tra tali analoghi strutturali dell'angelicina sono noti ad esempio le furocumarine lineari ed angolari diversamente sostituite, gli eteroanaloghi delle furocumarine ad esempio, i tiopirano-benzofurani, le acilfurocumarine, le

alchilfurocumarine e le metossifurocumarine. Un esempio specifico è l'analogo furocumarinico lineare 8-metossipsoralene (8-MOP), che viene attualmente utilizzato nella terapia PUVA (Psoraleni più radiazioni UVA) per la cura della psoriasi e della micosi fungoide. La formula di struttura dell' 8-MOP è la seguente:



8-metossipsoralene

E' noto dunque che le furocumarine ed i loro analoghi strutturali, grazie alla loro capacità di potenziare l'espressione del gene per la globina gamma umana, possono essere potenziali agenti farmacologici nel trattamento terapeutico di pazienti affetti da beta-talassemia.

Una terapia che preveda l'impiego di molecole aventi tale attività per il trattamento di pazienti affetti da beta-talassemia con maggiore efficacia rispetto alle terapie note potrebbe rendere tali soggetti maggiormente indipendenti dalla terapia trasfusionale (Ikuta T, Atweh G, Boosalis V, White GL, De Fonseca S, Boosalis M, Faller DV, Perrine SP, Annals of New York Academy of Sciences, 850:87-99, 1998).

Infatti è stato riscontrato che dosi molto elevate di queste molecole possono comportare effetti tossici indesiderati. Per questi motivi strategie farmacologiche che permettano l'utilizzo di questi farmaci a basse dosi, possono esser di grande interesse.

Alla base della presente invenzione vi è la possibilità di utilizzare nel

trattamento della beta-talassemia, le furocumarine e i loro derivati lineari ed angolari, fotoattivando con la massima efficacia le suddette molecole portandole dallo stato fondamentale allo stato eccitato e rendendole quindi in grado di incrementare il livello di induzione dell'espressione del gene per la gamma-globina contemporaneamente producendo un effetto citotossico ridotto rispetto a quello di farmaci di riferimento.

E' stato sorprendentemente trovato che l'esposizione di colture eritroidi a furocumarine, sia lineari che angolari, fotoattivate con luce UVA comporta un incremento altamente significativo dell'induzione al differenziamento eritroide e dell'espressione dei geni per la globina gamma. Un primo oggetto della presente invenzione è quindi un farmaco per la cura della talassemia, dell'anemia falciforme e di tutte le altre forme di anemia trattabili con questo caratterizzato dal fatto di comprendere quale principio attivo una furocumarina o suo eteroanalogo in quantità inidonea a fornire alcun significativo effetto terapeutico e da attivarsi con luce UVA dopo la sua somministrazione.

Le quantità efficaci di farmaco mediamente richieste sono nettamente inferiori sia alla concentrazione farmacologicamente efficace delle angelicine allo stato fondamentale (riferimento) sia a quelle richieste da altri farmaci utilizzati in terapia come l'idrossiurea, i butirrati e la 5-azacitidina

Preferibilmente, detta furocumarina è scelta nel gruppo che consiste di furocumarine sostituite come le, acilfurocumarine, alchil furocumarine, metossifurocumarine ed eteroanaloghi delle furocumarine.

Un analogo strutturale particolarmente preferito a tale scopo è l'8-metossipsoralene.

Inoltre, come è stato recentemente descritto (Bianchi N, Ongaro F,

Chiarabelli C, Gualandi L, Mischiati C, Bergamini P, Gambari R. *Biochem Pharmacol*, 60:31-40, 2000; Bianchi N, Osti F, Rutigliano C, Ginanni Corradini F, Borsetti E, Tomassetti M, Mischiati C, Feriotto G e Gambari R, *British Journal of Haematology*, 104:258-263, 1999), un trattamento combinato con diversi modificatori del processo di trascrizione permette di incrementare ulteriormente l'espressione dei geni per la globina gamma.

Conseguentemente, un secondo oggetto della presente invenzione è un farmaco per la cura della talassemia, dell'anemia falciforme e di tutte le altre forme di anemia trattabili con il farmaco in oggetto comprendente quale principio attivo una furocumarina in quantità idonea a fornire alcun significativo effetto terapeutico allo stato fondamentale, da attivarsi con luce UVA dopo la sua somministrazione, e caratterizzato dal fatto di comprendere, in combinazione con la furocumarina quale principio attivo, almeno un ulteriore modificatore del processo di trascrizione.

Secondo una forma di attuazione preferita, detto ulteriore modificatore del processo di trascrizione è scelto nel gruppo costituito da citosina arabinoside, acido retinoico, plicamicina, idrossiurea, guanina, guanosina trifosfato (GTP), guanosina difosfato (GDP) e guanosina monofosfato (GMP). Tra questi sono maggiormente preferiti citosina arabinoside ed acido retinoico.

La fotochemioterapia della talassemia e delle altre forme di anemia trattabili con furocumarine e loro derivati attivati con luce UVA rappresenta un miglioramento rispetto alla sola chemioterapia producendo un effetto terapeutico sorprendentemente migliorato.

L'efficienza del trattamento oggetto della presente invenzione come metodo per l'induzione del differenziamento cellulare eritroide e della

produzione di mRNA per la gamma-globina è stata valutata in colture di cellule umane.

I risultati di tale studio sono illustrati negli esempi che seguono. I dati riportati negli esempi indicano che l'efficienza del farmaco fotoattivato è nettamente superiore rispetto, a quella dell'idrossiurea, un farmaco di riferimento per l'induzione di HbF, ed inoltre anche rispetto allo stesso farmaco utilizzato in assenza di fotoattivazione, con notevole riduzione delle concentrazioni richieste per produrre l'effetto farmacologico desiderato, tipicamente inferiori a 1 μ M. Queste concentrazioni risultano inefficaci in assenza di fotoattivazione. Inoltre, è stato verificato che l'effetto citotossico riscontrabile è trascurabile rispetto a quello dell'idrossiurea.

Gli esempi che seguono vengono forniti a scopo di illustrazione e non sono intesi a limitare in alcun modo la portata dell'invenzione.

Esempio 1

La valutazione dell'attività biologica del trattamento con psoraleni fotoattivati con luce UVA, è stata condotta esaminando la capacità di tali composti di modulare l'espressione dei geni per la globina gamma nella linea cellulare umana K562, che è in grado di differenziare in senso eritroide esprimendo i geni per la globina gamma se sottoposta a trattamento con modificatori della risposta biologica adatti a tale scopo (Lampronti I., Bianchi N, Borgatti M., Fibach E., Prus E., Gambari R. Eur J Haematology 71 189-195 2003, Bianchi N, Ongaro F, Chiarabelli C, Gualandi L, Mischiati C, Bergamini P, Gambari R. Biochem Pharmacol, 60:31-40, 2000; Bianchi N, Osti F, Rutigliano C, Ginanni Corradini F, Borsetti E, Tomassetti M, Mischiati C, Feriotto G e Gambari R, British Journal of Haematology, 104:258-263, 1999).

Il livello di differenziamento è stato valutato analizzando la positività

delle cellule alla benzidina (Lampronti I., Bianchi N., Borgatti M., Fibach E., Prus E., Gambari R. *Eur J Haematology* 71 189-195 2003,). L'espressione dei geni codificanti per le globine gamma è stata valutata mediante RT-PCR (reverse transcriptase PCR) quantitativa (Lampronti I., Bianchi N Borgatti M., Fibach E., Prus E., Gambari R. *Eur J Haematology*. 71 189-195 2003) Alcuni tra i dati ottenuti sono riportati in Tabella 1. Come si può facilmente notare, il trattamento con differenti derivati delle furocumarine fotoattivati con luce UVA sono in grado di indurre un incremento della percentuale di cellule K562 positive alla benzidina (60-85% delle cellule trattate, paragonato al 5-17% delle cellule K562 di controllo trattate con i derivati delle furocumarine in assenza di luce UVA). Anche il trattamento con 8-metossipsoralene ed in particolare con trimetilangelicina fotoattivati con luce UVA mostrano la capacità di indurre il differenziamento (misurato come incremento di cellule positive alla benzidina). Nel controllo non trattato con derivati delle furocumarine, il differenziamento eritroide è basso (4-6%) sia in assenza che in presenza di luce UVA.

L'induzione del differenziamento eritroide in cellule K562 trattate con furocumarine fotoattivate con luce UVA è molto simile, ma priva di tossicità, rispetto a quella ottenuta con citosina arabinoside, uno degli induttori noti più efficaci (Bianchi N, Ongaro F, Chiarabelli C, Gualandi L, Mischiati C, Bergamini P, Gambari R. *Biochem Pharmacol*, 60:31-40, 2000; Bianchi N, Osti F, Rutigliano C, Ginanni Corradini F, Borsetti E, Tomassetti M, Mischiati C, Feriotto G e Gambari R, *British Journal of Haematology*, 104:258-263, 1999).

Tabella 1.

Composto	Concentrazione (μM)	^(a) Differenziamento eritroide senza UVA (%)	^(a) Differenziamento eritroide con UVA (%)
Controllo non trattato	0	4	6
angelicina	0.50	6	60
8-MOP	0.25	17	65
trimetilangelicina	0.50	5	85
^(a) Differenziamento eritroide = percentuale di cellule K562 positive alla benzidina. Le concentrazioni indicate per ogni molecola sono dosi sub-ottimali al fine di ottenere l'attivazione del differenziamento eritroide anche a basso dosaggio mediante fotoattivazione.			

Esempio 2

Per verificare se il trattamento con 8-metossipsoralene e trimetilangelicina fotoattivati con luce UVA fosse in grado di stimolare la produzione di mRNA per la gamma-globina in precursori eritroidi umani isolati da sangue periferico, è stata impiegata la tecnica descritta da Fibach et al. (Fibach E. Hemoglobin, 22: 445-458, 1998; Fibach E, Burke KP, Schechter AN, Noguchi CT & Rodgers GP. Blood, 81: 1630-1635, 1993). Questa tecnica prevede due fasi: nella prima fase le cellule isolate da sangue periferico di un soggetto sano o affetto da una patologia emopoietica, come l'anemia falciforme o la beta-talassemia, vengono seminate in terreno di coltura addizionato del 10% di medium condizionato derivante dalla linea cellulare di carcinoma di vescica 5637. La seconda fase consiste nel coltivare le cellule isolate in un terreno di coltura adatto, addizionato dell'ormone eritropoietina,

30% di siero fetale bovino, 2-mercaptoetanolo, albumina, glutamina e desametasone per permettere la proliferazione e la maturazione delle cellule staminali di tipo eritroide. In questa fase le cellule possono essere trattate con potenziali induttori di HbF. Ad esempio, con questo sistema era stato dimostrato che l'idrossiurea, un inibitore della sintesi di DNA utilizzato attualmente nella terapia sperimentale della beta-talassemia, è in grado di indurre la produzione di HbF.

I risultati ottenuti utilizzando questa tecnica hanno dimostrato un incremento nella produzione di mRNA per la gamma-globina in cellule trattate con trimetilangelicina fotoattivata con luce UVA rispetto alle stesse non trattate (Tabella 2). Il livello di produzione di mRNA per la globina gamma è molto superiore a quello riscontrabile utilizzando idrossiurea come induttore (Fibach E. Hemoglobin, 22: 445-458, 1998; Fibach E, Burke KP, Schechter AN, Noguchi CT & Rodgers GP. Blood, 81: 1630-1635, 1993).

Tabella 2

Composto	Concentrazione (μ M)	^(a) mRNA per la globina gamma
8-MOP	0.25 1.00	2.76 18.49
trimetilangelicina	0.10 0.50	9.56 12.86
^(a) I valori rappresentano il rapporto tra il contenuto di mRNA in cellule UVA-trattate e quello di cellule non trattate con UVA. La RT-PCR quantitativa è stata effettuata utilizzando i seguenti oligonucleotidi-primer e sonda: gamma-globin forward primer, 5'-TGG CAA GAA GGT GCT GAC TTC-3'; gamma-globin reverse primer, 5'-TCA CTC AGC TGG GCA AAG G-3'; sonda gamma-globin, 5'-FAM-TGG GAG ATG CCA TAA AGC ACC TGG-TAMRA-3' (FAM = 6-carbossi fluoresceina, TAMRA = 6-carbossi-N,N,N',N'-tetrametilrodamina). Le analisi di RT-PCR quantitativa (Heid CA, Stevens J, Livak KJ & Williams PM. Genome Research, 6: 986-994, 1996; Gibson UE, Heid CA & Williams PM. Genome Research, 6: 995-1001, 1996) sono state eseguite su materiale estratto da cellule trattate per 6 giorni alle condizioni indicate.		

I risultati ottenuti evidenziano che le furocumarine secondo l'invenzione attivate con luce UVA possono essere vantaggiosamente impiegate nella fotochemioterapia della talassemia per la preparazione di farmaci, molto attivi a basso dosaggio, da somministrare per via orale unitamente ad adatti additivi eccipienti o diluenti. (capsule contenenti 10 mg di 8-MOP con i seguenti eccipienti amido 300 mg, lattosio 34 mg, e 6 mg di magnesio stearato, come lubrificante) In alternativa al metodo fotochemioterapico classico, tipo PUVA, il farmaco secondo l'invenzione potrà essere vantaggiosamente somministrato anche con metodo di fotochemioterapia extracorporea (fotoferesi) *(flaconi contenenti 200 µg di 8-MOP in 10 ml di soluzione isotonica sterile)*

Da quanto esposto risulta evidente che il farmaco secondo l'invenzione offre i seguenti vantaggi:

- elevata efficacia farmacologica rispetto ai farmaci tradizionalmente utilizzati per la cura della talassemia e di altra forma di anemia,
- possibilità di utilizzare concentrazioni di farmaco estremamente basso e quindi ridotti effetti indesiderati,
- ridotta tossicità.

La presente invenzione è stata illustrata e descritta in una sua preferita forma di pratica realizzazione, ma si intende che varianti esecutive potranno ad essa in pratica apportarsi, senza peraltro uscire dall'ambito di protezione del presente brevetto per invenzione industriale.

RIVENDICAZIONI

1. Farmaco per la cura della talassemia, dell'anemia falciforme e di tutte le altre forme di anemia trattabili con questo caratterizzato dal fatto di comprendere quale principio attivo una furocumarina o suo eteroanalogo in quantità inidonea a fornire alcun significativo effetto terapeutico e da attivarsi con luce UVA dopo la sua somministrazione.
2. Farmaco secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detta quantità è inferiore o uguale a 0,6 mg/kg. somministrato per via orale.
3. Farmaco secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è una furocumarina lineare (psoralene).
4. Farmaco secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è una furocumarina angolare (angelicina).
5. Farmaco secondo la rivendicazione 3 o 4, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è una furocumarina sostituita.
6. Farmaco secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è un'acil furocumarina.
7. Farmaco secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è un'alchil furocumarina.
8. Farmaco secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che la furocumarina è una alchilangelicina.
9. Farmaco secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è una metossifurocumarina.
10. Farmaco secondo la rivendicazione 5, in cui la furocumarina è l'8-metossipsoralene.
11. Farmaco per la cura della talassemia, dell'anemia falciforme e di tutte le altre forme di anemia trattabili con il farmaco in oggetto secondo una

qualsiasi delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto di comprendere, in combinazione con la furocumarina o suo eteroanalogo quale principio attivo, almeno un ulteriore modificatore del processo di trascrizione.

12. Farmaco secondo la rivendicazione 11, in cui detto ulteriore modificatore del processo di trascrizione è scelto nel gruppo che consiste di citosina arabinoside, acido retinoico, plicamicina, mitramicina, idrossiurea, guanina, guanosina trifosfato (GTP), guanosina difosfato (GDP) e guanosina monofosfato (GMP).

13. Metodo di attivazione del farmaco secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni caratterizzato dal fatto che si sottopone a radiazioni UVA un paziente al quale è stato somministrato il farmaco.

14. Metodo di attivazione del farmaco secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 caratterizzato dal fatto che si sottopone a fotoferesi il sangue prelevato da un paziente al quale è stato somministrato il farmaco.

15. Composizione farmaceutica per somministrazione per via orale per la fotochemioterapia della talassemia caratterizzata dal fatto di comprendere almeno un farmaco secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 e di avere la composizione seguente:

principio attivo: 10 mg

diluenti: amido mg 300, lattosio mg 34

lubrificante: magnesio stearato mg 6

introdotti in capsule.

16. Composizione farmaceutica per somministrazione in fotoferesi per la terapia della talassemia caratterizzata dal fatto di comprendere almeno un farmaco secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 e di avere la composizione seguente:

principio attivo 200 µg

diluyente 10 ml soluzione salina isotonica sterile.

17. Metodo fotochemioterapeutico per il trattamento della talassemia caratterizzato dal fatto di comprendere le fasi seguenti: somministrazione orale di un prodotto farmaceutico secondo le rivendicazioni da 1 a 12; irradiazione di intensità compresa tra 10 e 13 Joule/cm² con lampade UVA; ripetizione delle sedute: una ogni giorno con tre/ quattro sedute settimanali per un totale di 8/12 sedute totali.

18. Metodo fotochemioterapeutico extracorporeo per il trattamento della talassemia caratterizzato dal fatto di comprendere le fasi seguenti: raccolta di leucociti separati per aferesi, fotoattivazione con UVA in presenza 8-metossipsoralene(200 ng/ml), reinfusione delle cellule fotoattivate.

19. Farmaco per la cura della talassemia, dell'anemia falciforme e di tutte le altre forme di anemia trattabili con questo secondo le rivendicazioni da 1 a 12, metodo di attivazione del farmaco secondo le rivendicazioni 13 e 14, composizione farmaceutica avente come principio attivo il farmaco secondo le rivendicazioni 15 e 16, metodo fotochemioterapico utilizzando il farmaco secondo le rivendicazioni 17 e 18 e sostanzialmente come illustrati e descritti.

p.i. della UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA, della UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA e della ASSOCIAZIONE VENETA PER LA LOTTA ALLA TALASSEMIA

Dr. Ing. Paolo Piovesana