



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 344**

51 Int. Cl.:
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01954627 .4**
86 Fecha de presentación : **10.07.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1311261**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2003**

54 Título: **Medicamentos para el tratamiento quimioterapéutico de enfermedades.**

30 Prioridad: **14.07.2000 US 218464 P**
06.07.2001 US 900355

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **Provectus Pharmatech, Inc.**
7327 Oakridge Highway, Suite A
Knoxville, Tennessee 37931, US

72 Inventor/es: **Dees, H., Craig y**
Scott, Timothy

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 300 344 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

Medicamentos para el tratamiento quimioterapéutico de enfermedades.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a determinados medicamentos quimioterapéuticos y a los usos médicos de dichos medicamentos para el tratamiento del tejido humano o animal utilizando quimioterapia.

10 La quimioterapia fue desarrollada para tratar el cáncer y otras enfermedades con la prometedora expectativa de limitar el carácter invasivo de la intervención terapéutica. En teoría, en la práctica de la quimioterapia, se administra al paciente agentes químicos que permiten una toxicidad selectiva hacia los tejidos enfermos o no deseables de otra forma. Frecuentemente, se administra estos agentes sistémicamente, con la expectativa de que se inhíba o se destruya selectivamente la viabilidad de determinados tejidos, como por ejemplo tejidos de rápida proliferación de un tumor canceroso. Desgraciadamente, la mayoría de los agentes quimioterapéuticos de los que se dispone actualmente, ofrecen una especificidad limitada para dicho tejido, lo que tiene como resultado una alta incidencia de efectos secundarios desagradables, como por ejemplo la supresión del sistema inmune, náuseas y pérdida del cabello. Si bien se han dado enormes pasos para reducir o mitigar dichos efectos secundarios, aún continúa existiendo una gran dificultad en la mejora de la especificidad del fármaco para los tejidos en tratamiento.

20 Por consiguiente, uno de los objetos de la presente invención consiste en proporcionar nuevos medicamentos quimioterapéuticos, nuevos usos médicos para dichos medicamentos basados en una especificidad mejorada de dichos medicamentos para el tejido diana deseado que se ha de tratar, y métodos de tratamiento en los que se utilizan dichos medicamentos, con el resultado así de unos resultados de tratamiento mejorados, una mayor eficacia y seguridad y un coste de tratamiento reducido.

En WO 00.37927 A1, WO 00/25665, EP-A-0-175.617, se describe el uso de xantenos halogenados que incluyen rosa de bengala como radio-sensibilizadores o agentes fotoactivos en la radioterapia o terapia fotodinámica del cáncer.

30 Compendio de la presente invención

La presente invención se refiere a nuevos medicamentos quimioterapéuticos y determinados usos médicos de dichos medicamentos, siendo uno de los componentes activos primarios de dichos medicamentos xanteno halogenado o un derivado de xanteno halogenado. En uno de los modos de realización preferibles, el xanteno halogenado es rosa de bengala o un derivado funcional de rosa de bengala. Los xantenos halogenados constituyen una familia de agentes enormemente útiles que se pueden suministrar selectivamente a altas concentraciones a determinados tejidos. La retención selectiva de dichos agentes a altas concentraciones en los tejidos deseados tiene como resultado una menor viabilidad o muerte de tales tejidos (y, por consiguiente, proporciona un uso quimioterapéutico de los medicamentos que contienen los agentes). Dichos medicamentos son adecuados para la administración intracorporal y, por lo tanto son medicamentos quimioterapéuticos intracorporales. Dichos medicamentos también son adecuados para administración tópica, y por consiguiente, son medicamentos quimioterapéuticos tópicos. Dichos medicamentos también pueden denominarse composiciones o agentes farmacéuticos.

45 Dichos medicamentos quimioterapéuticos son útiles para el tratamiento de una serie de estados patológicos que afectan a la piel y órganos relacionados, la boca y el tracto digestivo y órganos relacionados, los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados, el tracto respiratorio y órganos relacionados, el sistema circulatorio y órganos relacionados, la cabeza y el cuello, los sistemas endocrino y linforreticular y órganos relacionados, otros tejidos diversos, como por ejemplo tejidos conectivos y diversas superficies de tejidos expuestas durante cirugía, así como diversos tejidos que presentan una infección microbiana, viral, fúngica o parasitaria. Estos medicamentos son asequibles en diversas formulaciones que pueden incluir vehículos líquidos, semisólidos, sólidos o de suministro por aerosol, y son adecuadas para su administración intracorporal a través de diversos modos y rutas convencionales, incluyendo inyección intravenosa (i.v.), inyección intraperitoneal (i.p.), inyección intramuscular (i.m.), inyección intracraneal (i.c.), inyección intratumoral (i.t.), inyección intraepitelial (i.e.), suministro transcutáneo (t.c.) y administración per esofageal (p.o.). Adicionalmente, dichos medicamentos son adecuados para la administración tópica a través de varios modos y rutas convencionales, incluyendo la aplicación tópica, directamente en determinados tejidos o próxima a ellos. Los ingredientes activos en dichos medicamentos quimioterapéuticos producen una respuesta terapéutica deseable, como la destrucción de una infección microbiana, la reducción o eliminación de la irritación del tejido, la reducción o eliminación del tejido hiperproliferativo, la reducción o eliminación de tejido canceroso o pre-canceroso, la reducción o eliminación de lipocitos o depósitos de lípidos, superficiales o sub-superficiales, y muchas otras indicaciones similares.

60 De acuerdo con la invención, dichos medicamentos quimioterapéuticos se utilizan para el tratamiento quimioterapéutico del cáncer.

65 En otro modo de realización preferible, dichos medicamentos quimioterapéuticos se producen en diversas formulaciones que incluyen vehículos líquidos, semisólidos, sólidos o de suministro por aerosol, así como en tabletas, cápsulas, supositorios y otras formas similares.

Breve descripción de los gráficos

Para describir los modos de realización preferibles, se hace referencia a los gráficos adjuntos en los que:

5 La Figura 1(a) presenta la estructura química generalizada de xantanos halogenados.

La Figura 1(b) presenta la estructura química de rosa de bengala.

10 La Figura 2 presenta un ejemplo del comportamiento fármaco-cinético de rosa de bengala tras la inyección intraperitoneal en ratones desnudos en los que se ha implantado cáncer de mama humano MCF-7.

La Figura 3 ilustra los efectos citotóxicos en bacterias tras la exposición a rosa de bengala o Eritrosina B en función de la concentración del agente.

15 La Figura 4 ilustra los efectos citotóxicos de la exposición a rosa de bengala o eritrosina B en función de la duración de la exposición.

Descripción detallada de los modos de realización que se prefieren actualmente

20 La presente invención se refiere a nuevos medicamentos quimioterapéuticos y a determinados usos de dichos medicamentos quimioterapéuticos para el tratamiento de tejido humano o animal, siendo un componente activo principal de dichos medicamentos xantano halogenado o un derivado de xantano halogenado. Los autores de la presente invención han descubierto que dichos xantanos halogenados, tal como se explica con mayor detalle más adelante, presentan efectos quimioterapéuticos deseables cuando se aplican o se suministran de otro modo a determinados tejidos humanos o
25 animales. Los efectos deseables incluyen la reducción o eliminación de la enfermedad o tejido enfermo u otros estados patológicos no deseables, incluyendo la erradicación de tumores cancerosos o pre-cancerosos y agentes infecciosos. El tratamiento es aplicable a una serie de estados patológicos que afectan a la piel y órganos relacionados, la boca y el tracto digestivo y órganos relacionados, los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados, el tracto respiratorio y órganos relacionados, el sistema circulatorio y órganos relacionados, la cabeza y el cuello, los sistemas endocrino y linfático y órganos relacionados, otros tejidos diversos, como por ejemplo los tejidos expuestos durante
30 cirugía.

En un modo de realización preferible, dichos medicamentos se producen en diversas formulaciones adecuadas para la administración intracorporal o tópica, que incluyen varios vehículos líquidos, semisólidos, sólidos o de suministro
35 por aerosol, así como en tabletas, cápsulas, supositorios y otras formas similares. Dichas formulaciones de medicamento son adecuadas para el suministro a través de distintos modos y rutas convencionales (en adelante definidos como administración), que incluyen inyección intravenosa (i.v.), inyección intraperitoneal (i.p.) inyección intramuscular (i.m.), inyección intracraneal (i.c.), inyección intratumoral (i.t.) inyección intraepitelial (i.e), suministro transcutáneo (t.c.), administración per esofageal (p.o) y aplicación tópica; entre los modos y rutas de administración adicionales se incluyen intraabdominal, intraapendicular, intraarterial, intraarticular, intrabronquial, intrabucal, intracapsular (como,
40 por ejemplo, cápsula en la rodilla, codo y ojo), intracardial, intracartilaginosa, intracavitar, intracefálica, intracólica, intracutánea, intracística, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intrafascicular, intragrasa, intrafilal, intrafisural, intragástrica, intraglandular, intrahepática, intrainestinal, intralamelar, intralesional, intraligamentosa, intralingual, intramamaria, intramedular, intrameníngea, intramiocárdial, intranasal, intraocular, intraoperativa, intraoral, intraósea,
45 intraovárica, intrapancreática, intraparietal, intrapélvica, intrapericárdial, intraperineal, intraperitoneal, intraplacentar, intrapleural, intrapontina, intraprostática, intrapulmonar, intrarraquídea, intrarrectal, intrarrenal, intraescleral, intraescrotal, intrasegmental, intraselar, intraespinal, intraesplénica, intrasternal, intraestromal, intrasinovial, intratarsal, intratesticular, intratrocáica, intratonsilar, intratraqueal, intratubal, intratimpánica, intraureteral, intrauretral, intrauterina, intravaginal, intravascular, intraventricular, intravertebral, intravesical, o intravitrosa.

50

1. Propiedades de los componentes activos preferibles y formulaciones de medicamento

Los autores de la presente invención han descubierto una clase de agentes de amplia aplicación para producir medicamentos quimioterapéuticos para el tratamiento de enfermedades en determinados tejidos humanos y animales.
55 Estos agentes se denominan xantenos halogenados y quedan ilustrados en la Figura 1a, en la que los símbolos X, Y y Z representan varios elementos presentes en las posiciones designadas, y los símbolos R¹ y R² representan varias funcionalidades presentes en las posiciones designadas.

Las propiedades seleccionadas (como por ejemplo constituyentes químicos en las posiciones X, Y y Z y funcionalidades R¹ y R²) de xantenos halogenados representativos se resumen en la tabla 1 adjunta. Determinadas propiedades generales de esta clase de agentes se explican con mayor detalle en USSN 09/130.041 registrada el 6 de agosto de 1998, USSN 09/184.388 registrada el 2 de noviembre de 1998, USSN 09/216.787 registrada el 21 de diciembre de 1998, USSN 09/635.276 registrada el 9 de agosto, 2000; USSN 09/799.785 registrada el 6 de marzo de 2001, y USSN 09/817.448 registrada el 26 de marzo de 2001. En general, los xantenos halogenados se caracterizan por tener una
65 baja citotoxicidad (toxicidad para las células) a bajas concentraciones, una propensión para la concentración selectiva o retención en determinados tejidos y células, una alta citotoxicidad gracias a dicha concentración o retención, y propiedades físicas y químicas que no se ven afectadas sustancialmente por el entorno químico local o por la unión de derivados funcionales en las posiciones R¹ y R². Dichos factores hacen que estos agentes químicos y, en particular,

ES 2 300 344 T3

los medicamentos quimioterapéuticos formulados a partir de dichos agentes, sean excelentes para el tratamiento de la enfermedad en tejidos humanos y animales.

Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención, se produce un medicamento quimioterapéutico que contiene, como ingrediente activo, a una concentración comprendida entre más de aproximadamente 0,001% y menos de aproximadamente 20%, de al menos un xanteno halogenado.

Es preferible que este medicamento incluya el xanteno halogenado rosa de bengala (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína, ilustrado en la Figura 1b).

Entre los ejemplos de otros xantenos halogenados que se pueden utilizar en los medicamentos de la presente invención se incluyen uno o más de los siguientes derivados de fluoresceína: 4',5'-diclorofluoresceína; 2',7'-diclorofluoresceína; 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína; 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína; dibromofluoresceína; disolvente rojo 72; diyodofluoresceína; etil eosina; eritrosina B; Floxina B; rosa de bengala; 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina; mono-, di- o tribromoeritrosina; mono-, di- o tricloroeritrosina; mono-, di- o trifluoroeritrosina; 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína; 2',4,5,6,7,7'-hexafluorofluoresceína; 4,5,6,7-tetrafluoresceína.

Como ejemplo de estas propiedades químicas, bioquímicas y físicas deseables, los autores de la invención han observado que el xanteno halogenado prototipo, rosa de bengala, se acumulará preferentemente en algunos tumores (v.g., diana) y otros tejidos y entidades patogénicas y presentará una alta citotoxicidad dentro de dichos tumores, tejidos y entidades patogénicas, al mismo tiempo que presenta una citotoxicidad sistémica o citotoxicidad local poco importante en los tejidos sanos circundantes. Dichos agentes también poseen la capacidad de eliminarse rápidamente del tejido sano del organismo. Por otra parte, dichos agentes tienen un coste relativamente bajo.

Por ejemplo, como primera aproximación, puede estimarse un potencial del agente para la acumulación en tejido en función del coeficiente de reparto, K_p . Se supone que este parámetro *in vitro* tiene un valor de predicción en relación con el suministro del agente *in vivo* a un nivel celular. En particular, se considera que un valor superior a la unidad indica agentes capaces de localizarse en tejido de tumor o enfermo de otro modo y, por lo tanto, que son capaces de presentar una mejor eficacia quimioterapéutica mejorada en dicho tejido. K_p se determina midiendo la relación de las concentraciones en equilibrio de un agente en una fase lipofílica (*n*-octanol) en contacto con una fase acuosa (solución salina tamponada con fosfato, PBS, pH = 7,4). Los valores comparativos de K_p se presentan en la tabla 2. Los valores K_p grandes para los xantenos halogenados sugieren que los xantenos halogenados presentarán una preferencia por la concentración o acumulación en tejido de tumor o enfermo de otro modo, y por lo tanto deberán ser capaces de presentar una eficacia quimioterapéutica superior en dicho tejido. No obstante, tal como se explica más adelante, los autores de la invención han descubierto que los xantenos halogenados presentan una eficacia quimioterapéutica mucho mayor en dicho tejido que la que podría predecirse únicamente a partir de los valores K_p presentados en la tabla 2.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar esta preferencia por la acumulación en tejido de tumor de los xantenos halogenados:

Se inyectaron suspensiones de células tumorales (v.g., melanoma, tumor de mama, tumor hepático, carcinoma renal, tumor de vesícula biliar o tumor de próstata) subcutáneamente en los flancos de ratones desnudos con el resultado de la formación de tumores primarios, en el transcurso de unas semanas, en el sitio de la inyección, que tenían un volumen de aproximadamente 0,25 cm³. A continuación, se administró una solución de rosa de bengala (50 -100 μL de 0,5% de rosa de bengala en solución salina) por inyección intraperitoneal (i.p.) a los ratones portadores de tumor, y se sacrificaron los ratones inyectados en intervalos de tiempo tras la inyección. Se obtuvieron inmediatamente muestras de tejido (hígado, pared abdominal y tumor) de los ratones sacrificados, se homogeneizaron, se centrifugaron durante 10 minutos a 1520 x g, y se recogió el sobrenadante resultante y se analizó por fluorometría, lo que permitió observar fácilmente la farmacocinética de la rosa de bengala administrada, tal como se ilustra en la Figura 2. Los datos de la Figura 2 demuestran que la rosa de bengala se difunde rápidamente desde el tejido normal (v.g., pared abdominal) y que queda atrapada eficientemente y se excreta a través del hígado, con concentraciones en estos tejidos que disminuyen los niveles que no se pueden medir en el curso de 24 horas. Al mismo tiempo, se produce una acumulación persistente en el tejido de tumor, manteniéndose más de un 50% de la concentración de agente máxima medida en dichos tejidos durante períodos que exceden 24 horas.

Si se inyecta directamente rosa de bengala en dichos tumores implantados, tiene lugar una acumulación persistente selectiva similar.

Por ejemplo, células de tumor celular hepático BNL/SV40 inyectadas en los flancos de ratones desnudos, tal como se ha descrito anteriormente, tiene como resultado la formación de tumores primarios, en el transcurso de unas semanas, en el sitio de inyección, con un volumen de aproximadamente 0,25 cm³. La inyección intratumoral (i.t.) y peritumoral (p.t.) de una solución al 10% de rosa de bengala (50 μL de rosa de bengala al 10% en solución salina) tuvo como resultado un marcado manchado rojo del tumor y el flanco circundante. En el transcurso de 7 días, se eliminó la rosa de bengala del tejido normal, pero el tejido de tumor permaneció manchado. A lo largo de un período de varias semanas, el tumor que anteriormente tenía un rápido crecimiento, presentó un estancamiento, sin que se produjera ningún cambio significativo en el volumen del tumor y con una marcada ausencia de figuras mitóticas (v.g., presentando solamente células no hiperproliferativas).

ES 2 300 344 T3

Por otra parte, la inyección peritumoral en solitario (v.g., inyección en el tejido normal alrededor del contorno exterior del tumor) de la rosa de bengala mencionada no presentó ninguna retención detectable en el tejido normal al cabo de 24 horas. Notablemente, no se observó ningún efecto significativo en el tejido normal, ni tampoco en el tejido de tumor adyacente, tras la inyección peritumoral en solitario.

5

Por consiguiente, cuando se administró rosa de bengala en estos ejemplos, no solamente presentó una acumulación persistente en el tejido de tumor, sino que también este agente acumulado presentó una eficacia quimioterapéutica con unos efectos secundarios mínimos o no calibrables en el tejido sano.

10 Este efecto quimioterapéutico de rosa de bengala queda ilustrado además con el ejemplo que se expone a continuación. Se trató a un perro hembra adulto afectado con un tumor de sarcoma agresivo recurrente producido de forma natural (aproximadamente 20 cc de volumen) a través de una inyección de aproximadamente 5 cc de una solución al 10% de Rosa de Bengala en varias localizaciones a lo largo del volumen de tumor. Tras un período de cinco días, un examen de seguimiento del animal indicó una disminución cuantificable de la densidad de tumor junto con un edema significativo y necrosis aparente de grandes secciones de tumor. Otro examen de seguimiento al cabo de 19 días indicó una mayor disminución cuantificable del tamaño de tumor. Dicha respuesta es indicativa de la actividad quimioterapéutica de la rosa de bengala inyectada dentro de la masa de tumor. Asimismo, cabe destacar que no se señalaron efectos secundarios significativos en el tejido sano que rodeaba al tumor.

20 En contraposición, la administración i.t. de una clase diferente de agente, verde de indocianina ($K_p = 99$) en diversos tumores murínicos mostró que al cabo de 24 horas, este agente se desplazaba sustancialmente fuera de los tumores, tendiendo a acumularse el agente residual en los tejidos peritumorales. Por otra parte, no se evidenció ningún efecto quimioterapéutico tras la administración de dicho agente. Por lo tanto, aunque el valor K_p para verde de indocianina es aproximadamente diez veces mayor que el de rosa de bengala (y como tal, según el modelo convencional, que se basa únicamente en el K_p , se espera que el verde de indocianina se acumule fuertemente en el tejido de tumor), las propiedades de localización del tejido de los dos agentes son completamente diferentes de una forma clara. Por otra parte, incluso a las concentraciones relativamente altas en las proximidades inmediatas del sitio de inyección, se observó que el verde de indocianina no presentaba ninguna actividad quimioterapéutica.

30 Por consiguiente, los xantenos halogenados y en particular, rosa de bengala, presentan una marcada preferencia, inesperada, para la acumulación selectiva y la retención en el tumor y los tejidos enfermos de otra forma, tras la administración, y una vez presentes en dichos tejidos, dichos xantenos halogenados se pueden utilizar como agentes quimioterapéuticos potentes y altamente específicos de la enfermedad o el tejido.

35 Los datos toxicológicos que se presentan en la tabla 2 indican que los xantenos halogenados son relativamente no tóxicos y, a pesar de ello, en contraste con agentes como verde de indocianina, presentan propiedades quimioterapéuticas no anticipadas. Una posible explicación de ello puede ser que dichas propiedades quimioterapéuticas de los xantenos halogenados y, en particular, de rosa de bengala, son el resultado de su combinación especial de una modesta citotoxicidad intrínseca y una marcada propensión a la acumulación selectiva y persistente en determinadas células, como puedan ser las células cancerosas: en función por ejemplo de una cinética de primer orden sencilla, de manera que agentes modestamente citotóxicos, una vez que llegan a estar presentes en las células a concentraciones locales altas durante períodos de tiempo extendidos, deberán presentar propiedades quimioterapéuticas.

45 Los autores de la invención sometieron a ensayo esta hipótesis evaluando las propiedades quimioterapéuticas de rosa de bengala y eritrosina B en cultivos de bacteria *Staphylococcus aureus*. Estos datos quedan ilustrados en las Figuras 3 y 4. En ambas ilustraciones, se expusieron cultivos de ensayo a los agentes indicados a las concentraciones indicadas durante los tiempos indicados; posteriormente se estimó la citotoxicidad por dilución en serie (dilución 10x por etapa) de los cultivos celulares tratados en placas de 96 pocillos que contenía medios de cultivo nuevos; a continuación, se incubaron estas muestras en condiciones convencionales. A continuación, se estimó la viabilidad (v.g., logs de crecimiento) para cada cultivo de ensayo haciendo el recuento del número de etapas de dilución con el resultado de un crecimiento celular positivo. Se estima de este modo la citotoxicidad tras la exposición a un agente en particular según la reducción de la viabilidad en relación con los cultivos sin exponer (v.g., control). En la Figura 3 se ilustran los efectos de citotoxicidad de una exposición de 90 minutos de *S. aureus* o bien a rosa de bengala o bien a eritrosina B. En esta figura, la rosa de bengala presenta una marcada respuesta quimioterapéutica que depende de la concentración, al mismo tiempo que eritrosina B no presenta ninguna respuesta quimioterapéutica significativa para esta breve duración de exposición a lo largo de las concentraciones sometidas a ensayo. En la figura 4 se ilustran los efectos citotóxicos sobre *S. aureus* para varias duraciones de exposición a rosa de bengala o Eritrosina B (administrándose cada uno de ellos a una concentración de 0,5 mg/mL). Estos datos demuestran que las propiedades quimioterapéuticas de los xantenos halogenados dependen del tiempo de exposición. Notablemente, las pendientes negativas para las líneas indicativas de la evolución gráfica de ambos agentes son indicativas de la citotoxicidad acumulativa que depende del tiempo. La línea más superficial para eritrosina B indica una citotoxicidad más baja en este modelo (v.g., *S. aureus*) que se corresponde con los resultados ilustrados en la Figura 3. No obstante, determinados agentes que presentan una citotoxicidad modesta pero, a pesar de ello finita, (como por ejemplo, pero sin limitarse sólo a ellos, los xantenos halogenados) deberían dar cabida a una modalidad quimioterapéutica cuando se administran a ciertos tejidos, de modo que dicha administración resulta en una concentración local suficiente de dichos agentes durante un período de tiempo suficiente como para causar efectos citotóxicos locales (v.g., quimioterapia) en dichos tejidos.

ES 2 300 344 T3

Además de ser adecuados de una forma superior para su administración directa en el tejido diana que se va a tratar, como por ejemplo tumor focal, la preferencia de los xantenos halogenados de acumularse en determinados tipos de tejidos proporciona una base para el suministro sistémico, altamente selectivo de los xantenos halogenados a dichos tejidos. Por ejemplo, el coeficiente de reparto relativamente grande de rosa de bengala es indicativo de la preferencia por la acumulación en tejido lipófilo, como por ejemplo lipocitos cutáneos. La administración sistémica de rosa de bengala, por ejemplo, como una solución acuosa administrada a través de inyección intraperitoneal (i.p.) o por administración esofágica (p.o.) tiene como resultado una acumulación altamente selectiva de dicho agente en determinados tejidos, como por ejemplo depósitos grasos cutáneos de ratones de laboratorio obesos. El examen histológico de las muestras de la piel de dichos animales demostró que el agente acumulado estaba sustancialmente limitado a lipocitos cutáneos.

Por otra parte, la facilidad con la que los xantenos halogenados apuntan a la diana de tejidos específicos y otros sitios puede optimizarse además por la unión de derivados funcionales específicos en las posiciones R¹ y R², de manera que se cambia la actividad biológica y/o reparto químico del agente. Por ejemplo, la unión de una o más fracciones diana en las posiciones R¹ o R² puede utilizarse para mejorar la diana a tejidos específicos, como son los tejidos de tumor canceroso o sitios de infección localizada. Un ejemplo de esto es la esterificación en la posición R¹ con un alcohol alifático corto, como n-hexanol, para producir un agente derivatizado que presenta un mejor reparto en tejidos de tumor ricos en lípidos.

Por consiguiente, un modo de realización aún más preferible consiste en que al menos uno de los al menos un ingrediente activo de xanteno halogenado incluye al menos una fracción diana seleccionada del grupo que incluye ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores o agentes acomplejantes de hidratos de carbono, receptores o agentes acomplejantes de lípidos, receptores o agentes acomplejantes de proteínas, queladores, vehículos encapsulantes, hidrocarburos aromáticos o alifáticos de cadena corta o larga, incluyendo los que contienen aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos, azidas u otras fracciones hidrófilas o hidrófobas. Otro ejemplo más de este modo de realización es la formación de derivado de rosa de bengala con un lípido (en la posición R¹, por esterificación), de manera que se aumenta la lipofiliidad de rosa de bengala, modificándose de este modo sus propiedades diana en un paciente. Un ejemplo más de este modo de realización que se puede mencionar consiste en la formación de derivado de rosa de bengala con folato (en la posición R¹, a través de la esterificación u otros modos de unión), para aumentar la diana selectiva de células con cáncer y otras células que presentan una mejor actividad de receptor de folato o metabolismo de folato.

Como otro ejemplo más de las propiedades químicas, bioquímicas y físicas deseables de los xantenos halogenados y derivados de xanteno halogenados, los autores de la presente invención han demostrado que estos agentes son eliminados fácilmente de tejidos sanos en cuestión de unas horas, y son excretados rápidamente en la bilis, la orina y las heces, sin provocar daño en el tejido sano mientras pertenecen en el cuerpo. Otros ejemplos de las propiedades deseables de los xantenos halogenados y los derivados de xanteno halogenados consiste en que los xantenos halogenados y los derivados de xanteno halogenados se pueden sintetizar fácilmente aplicando métodos de síntesis económicos y sencillos, se pueden purificar fácilmente y presentan una excelente estabilidad (como por ejemplo una larga vida en almacenamiento sin necesidad de refrigeración o almacenamiento bajo una atmósfera inerte).

Dado que los xantenos halogenados y sus derivados son por lo general polvos sólidos finos en su forma pura, es preferible que para un suministro apropiado a los tejidos deseados, dichos agentes se formulen en vehículos de suministro apropiados. Específicamente, son preferibles dichas formulaciones con el fin de facilitar el suministro del agente en el organismo y entrar posteriormente en contacto con los tejidos deseados en tratamiento y su suministro en ellos. Los métodos para dicha formulación serán conocidos generalmente por las personas especializadas en este campo.

Otro modo de realización de la presente invención aún más preferible consiste en formular al menos un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado como medicamento en una forma adecuada para la administración intracorporal o tópica a través de diversos modos y rutas convencionales. Dichas formas adecuadas incluyen, por ejemplo, medicamentos formulados en un vehículo líquido, semisólido, sólido o de suministro por aerosol, incluyendo en vehículos de la siguiente naturaleza: suspensiones acuosas, no acuosas o en partículas, soluciones, cremas, pomadas, geles, siropes, pulverizadores en micro-gotas, supositorios, tabletas y cápsulas. El al menos xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado se puede disolver o suspender en dicho vehículo de suministro, pudiendo incluir dicho vehículo, además del al menos xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado, diversos aglutinantes, estabilizantes, emulsionantes o dispersantes, conservantes, tampones, electrolitos y agentes de penetración o reblandecimiento. Dichos componentes del vehículo de suministro pueden estar presentes como componente primario (en peso o volumen) del medicamento, o como componente menor que cumple una función como adyuvante en el suministro del agente sin afectar de forma negativa en el tejido o el resultado del tratamiento.

Entre los ejemplos de aglutinantes apropiados se incluyen celulosa y derivados de celulosa, como almidón y alginatos.

Entre los ejemplos de estabilizantes, emulsionantes o dispersantes apropiados se incluyen liposomas, nanopartículas y nanodispersiones, micropartículas y microdispersiones, así como diversos lípidos, detergentes y otros agentes tensioactivos.

ES 2 300 344 T3

Entre los agentes conservantes apropiados se incluyen cloruro de benzalconio, timerosal, aminas cuaternarias y urea.

5 Entre los ejemplos de tampones adecuados se incluyen sales de fosfato monobásicas o dibásicas, sales de citrato, sales de bicarbonato y etanolamina.

Entre los ejemplos de electrolitos apropiados se incluyen nitratos, fosfatos y cloruros de sodio, potasio, calcio y magnesio.

10 Entre los ejemplos de agentes de penetración, reblandecimiento y formación de solvato, así como adyuvantes, se incluyen:

- diversos sulfóxidos, como DMSO y sulfóxido de decilmetilo;

15 - diversos alcoholes alifáticos y grasos, como etanol, propanol, hexanol, octanol, alcohol bencílico, alcohol decílico, alcohol láurico, alcohol estearílico;

20 - diversos ácidos grasos saturados e insaturados, lineales o ramificados, como ácido láurico, ácido capríco, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido isovalérico, ácido neopentanóico, ácido trimetil hexanoico, ácido neodecanoico y ácido isoesteárico;

25 - diversos ésteres de ácido graso alquílicos y alifáticos como n-butilato de isopropilo; n-hexanoato de isopropilo; n-decanoato de isopropilo; miristato de isopropilo; palmitato de isopropilo; miristato de octildodecilo; acetato de etilo; acetato de butilo; acetato de metilo; valerato de metilo; propionato de metilo; sebacato de dietilo y oleato de etilo;

- diversos polialcoholes como propilen glicol, polietilen glicol, etilen glicol; dietilen glicol; trietilen glicol; dipropilen glicol; glicerol; propanodiol; butanodiol; pentanodiol y hexanotriol;

30 - diversas amidas como urea, dimetilacetamida, dietiltoluamida, dimetilformamida, dimetiloctamida, dimetildecamida; urea cíclica biodegradable como 1-alquil-4-imidazoliln-2-ona; derivados de pirrolidona; como 1-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, 1-lauril-2-pirrolidona, 1-metil-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-hexil-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-lauril-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-metil-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, 1-metil-4-metioxicarbonil-2-pirrolidona, 1-lauril-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, N-ciclohexilpirrolidona, N-dimetilaminopropilpirrolidona, N-cocoalquilpirrolidona, N-tallowalquilpirrolidona; derivados de pirrolidona biodegradables como ésteres de ácido graso de N-(2-hidroxiethyl)-2-pirrolidona; amidas cíclicas como 1-dodecilazacicloheptano-2-ona (Azone[®]), 1-geranilazacicloheptan-2-ona, 1-farnesilazacicloheptan-2-ona, 1-geranilgeranilazacicloheptan-2-ona, 1-(3,7-dimetiloctil)azacicloheptan-2-ona, 1-(3,7,11-trimetildodecil)azacicloheptan-2-ona, 1-geranilazaciclohexano-2-ona, 1-geranilazaciclopentan-2,5-diona, 1-farnesilazaciclopentan-2-ona; hexametenlauramida y sus derivados, y dietanolamina y trietanolamina;

40 - diversos agentes tensioactivos como agentes tensioactivos aniónicos, incluyendo laurato sódico, lauril sulfato sódico; agentes tensioactivos catiónicos, incluyendo bromuro de cetiltrimetil amonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, cloruro de octadeciltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio, agentes tensioactivos no iónicos como Polaxamer (231, 182, 184), Brij (30, 93, 96, 99), Span (20, 40, 60, 80, 85), Tween (20, 40, 60, 80), Myrj (45, 51, 52), Miglyol 840; diversas sales biliares como colato sódico, sales sódicas de ácidos taurocólico, glicólico, desoxicólico; lecitina;

50 - diversos terpenos, incluyendo hidrocarburos como D-limoneno, α -pineno, β -careno; diversos alcoholes de terpeno, incluyendo α -Terpineol, terpinen-4-ol, carvol; diversas cetonas de terpeno, incluyendo carvona, pulegona, piperitona, mentona; diversos óxidos de terpeno, incluyendo óxido de ciclohexano, óxido de limoneno, óxido de α -pineno, óxido de ciclopenteno, 1,8-cineol; diversos aceites de terpeno; incluyendo ylang ylang, anis, quinoas, eucalipto;

- diversas alcanonas, como N-heptano, N-octano, N-nonano, N-decano, N-undecano, N-dodecano, N-tridecano, N-tetradecano, N-hexadecano;

55 - diversos ácidos orgánicos como ácido salicílico y salicilitos (incluyendo sus derivados de metilo, etilo y propil glicol), ácido cítrico y ácido succínico.

60 La presente invención no queda limitada a los ejemplos citados, ya que también son útiles para mejorar el suministro del componente fotoactivo del medicamento a los tejidos diana otras formulaciones que son conocidas entre las personas especializadas en este campo, incluyendo varias combinaciones simples o complejas de vehículos y adyuvantes.

2. *Uso médico del medicamento de la invención para el tratamiento quimioterapéutico de estados patológicos que afectan a la piel y los órganos relacionados*

65 Los medicamentos aquí descritos se pueden aplicar de manera extendida para mejorar el tratamiento quimioterapéutico de diversos estados patológicos que afectan a la piel y los órganos relacionados de los seres humanos y animales. El medicamento se puede aplicar, empleando modos de administración tópicos o intracorporales convencio-

nales, directa o indirectamente, o sustancialmente próximo a los tejidos en tratamiento, incluyendo los de la piel, las uñas y el cuero cabelludo. Dichos modos de administración proporcionan un suministro directo del medicamento en los tejidos en tratamiento o sustancialmente próximo a ellos, o el suministro sistémico del medicamento en los tejidos en tratamiento o sustancialmente próximos a ellos.

Entre los ejemplos de indicaciones para su tratamiento se incluyen: trastornos proliferativos malignos, como tumores epiteliales premalignos y malignos, incluyendo queratosis actínica, carcinoma celular basal, carcinoma celular escamoso y queratoacantoma; tumores anexiales malignos, tumores de células que producen pigmento, incluyendo melanoma maligno, sarcomas y linfomas. Estos ejemplos tienen un fin ilustrativo nada más, ya que la presente invención no queda limitada con ejemplos citados e incluye otras indicaciones conocidas entre las personas especializadas en este campo.

3. Uso médico del medicamento de la invención para el tratamiento quimioterapéutico de estados patológicos que afectan a la boca y el tracto digestivo y órganos relacionados

Los medicamentos que se describen aquí se pueden aplicar de manera extensiva para un tratamiento quimioterapéutico mejorado de diversos estados patológicos que afectan a la boca y el tracto digestivo, así como órganos relacionados, de seres humanos y animales. El medicamento se puede aplicar, empleando los modos de administración tópica o intracorporales convencionales, directa o indirectamente, o sustancialmente próximo a los tejidos que se van a tratar, incluyendo los de la boca, las encías, la lengua, la laringe, la faringe, el esófago, el estómago, los intestinos y el colon. Dichos modos de administración proporcionan un suministro directo del medicamento en los tejidos en tratamiento o sustancialmente próximos a ellos, o el suministro sistémico del medicamento en los tejidos en tratamiento o sustancialmente próximos a ellos.

Entre los ejemplos de indicaciones para su tratamiento se incluyen: cáncer de esófago, incluyendo carcinoma celular escamoso, adenocarcinoma, carsinocarcoma, pseudosarcoma y sarcoma; leiomiomas, neoplasmas, linfoma y pseudolinfoma, adenocarcinoma, linfoma primario, leiomiocarcoma, cáncer oral y de orofaringe y premalignidades, úlceras y lesiones inflamatorias, incluyendo carcinoma celular escamoso; linfoma, patologías de las encías y otras enfermedades periodontales, incluyendo neoplasmas; cáncer colorrectal. Estos ejemplos tienen un fin ilustrativo nada más, ya que la presente invención no queda limitada con los ejemplos citados e incluye otras indicaciones conocidas entre las personas especializadas en la técnica.

4. Uso médico del medicamento de la invención para el tratamiento quimioterapéutico de estados patológicos que afectan al tracto urinario y reproductor y los órganos relacionados

Los medicamentos aquí descritos se pueden aplicar de manera extendida para un tratamiento quimioterapéutico mejorado de diversos estados patológicos que afectan al tracto urinario y reproductor y los órganos relacionados de seres humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando modos de administración tópicos e intracorporales convencionales, directa o indirectamente o, de manera sustancialmente próxima, a los tejidos que se van a tratar, incluyendo los de la uretra, la vejiga, el uréter, los riñones, la vulva, la vagina, el cuello uterino, el útero, las trompas de falopio, los ovarios, el pene, los testículos, el conducto deferente, la próstata y el epididimo. Dichos modos de administración proporcionan un suministro directo del medicamento, en los tejidos que se van a tratar, o sustancialmente próximo a ellos, o el suministro sistémico del medicamento en los tejidos en tratamiento o sustancialmente próximo a ellos.

Entre los ejemplos de indicaciones para el tratamiento se incluyen: enfermedad del tracto urinario, incluyendo neoplasmas e hiperplasia pre-cancerosos y cancerosos, tumores de vejiga, uréter, uretra y riñón; neoplasmas e hiperplasia cancerosos y pre-cancerosos, tumores del cuello uterino, endometrio, miometrio, ovarios, trompas de falopio, útero, vulva y vagina; neoplasmas e hiperplasia cancerosos y pre-cancerosos; tumores de próstata y testículos; neoplasmas e hiperplasia cancerosos y pre-cancerosos; tumores de mama. Estos ejemplos tienen un fin ilustrativo nada más, ya que la presente invención no queda limitada con los ejemplos citados e incluye otras indicaciones conocidas entre las personas especializadas en este campo.

5. Uso médico del medicamento de la invención para el tratamiento quimioterapéutico de estados patológicos que afectan al tracto respiratorio y órganos relacionados

Los medicamentos aquí descritos se pueden aplicar de una manera extendida para un tratamiento quimioterapéutico mejorado de diversos estados patológicos que afectan al tracto respiratorio y órganos relacionados de seres humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando modos de administración tópicos e intracorporales convencionales, directa o indirectamente, en los tejidos o sustancialmente próximos a los tejidos que se van a tratar, incluyendo los del pulmón y los alvéolos, los bronquios, la tráquea, la hipofaringe, la laringe, la nasofaringe, los conductos lacrimales, los senos y cavidades nasales. Dichos modos de administración proporcionan el suministro directo del medicamento en los tejidos de tratamiento o próximos a ellos o el suministro sistémico del medicamento en los tejidos de tratamiento o próximos a ellos.

Entre los ejemplos de indicaciones de tratamiento se incluyen hiperplasia y neoplasia, cáncer de la cavidad nasal, senos paranasales, conductos lacrimales, trompas de Eustaquio, nasofaringe, hipofaringe, laringe, tráquea, bronquios, pulmones y alvéolos. Estos ejemplos tienen un fin ilustrativo nada más, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos citados e incluye otras indicaciones conocidas entre las personas especializadas en este campo.

ES 2 300 344 T3

6. *Uso médico del medicamento de la invención para el tratamiento quimioterapéutico de estados patológicos que afectan a la cabeza y el cuello*

5 Los medicamentos aquí descritos se pueden aplicar de manera extendida para un tratamiento quimioterapéutico mejo-
rado de diversos estados patológicos que afectan a la cabeza y el cuello de seres humanos y animales. El medicamento
se puede aplicar, empleando modos de administración incorporales o tópicos convencionales, directa o indirectamente,
a los tejidos que se van a tratar, o próximos a ellos, incluyendo los de la cabeza, el cuello, el cerebro, los ojos y los
oídos. Dichos modos de administración proporcionan el suministro directo del medicamento en los tejidos de trata-
10 miento o próximos a ellos, o el suministro sistémico del medicamento en los tejidos que se van a tratar o próximos a
ellos sustancialmente.

Entre los ejemplos de indicaciones para su tratamiento se incluyen: tumores o lechos tumorales resecos de tumores
intra-craneales y otros tumores del cuello y la cabeza; tumores oftálmicos y otras enfermedades incluyendo degenera-
15 ción macular y retinopatía diabética; tumores metastáticos, como metástasis de melanoma, pecho y otros tumores de
la piel de la cabeza o el cuello.

Estos ejemplos tienen un fin ilustrativo nada más, ya que la presente invención no queda limitada con los ejemplos
citados e incluye otras indicaciones conocidas entre las personas especializadas en este campo.

20 7. *Uso médico del medicamento de la invención para el tratamiento quimioterapéutico de estados patológicos que afectan a los sistemas endocrino y linforreticular y órganos relacionados*

Los medicamentos aquí descritos se pueden aplicar de manera extendida para el tratamiento quimioterapéutico
mejorado de diversos estados patológicos que afectan a los sistemas endocrino y linfo-reticular y órganos relaciona-
25 dos en seres humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando modos de administración tópicos e
intracorporales convencionales, directa o indirectamente, a los tejidos que se van a tratar o sustancialmente próximos
a ellos, incluyendo los de las glándulas tiroides, el tálamo y el hipotálamo, la glándula pituitaria, los nódulos linfáticos
y el sistema linforreticular. Dichos modos de administración proporcionan el suministro directo del medicamento en
el tejido de tratamiento o sustancialmente próximo a él, o el suministro sistémico del medicamento, a los tejidos de
30 tratamiento o próximos a ellos sustancialmente.

Entre los ejemplos de indicaciones para su tratamiento se incluyen hiperplasia y neoplasia, cáncer del tiroides,
tálamo e hipotálamo, glándula pituitaria, nódulos linfáticos y sistema linforreticular. Estos ejemplos tienen un fin
ilustrativo nada más, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos citados e incluye otras indicaciones
35 conocidas entre las personas especializadas en este campo.

40 8. *Uso médico del medicamento de la invención para el tratamiento quimioterapéutico de estados patológicos que afectan a otros tejidos diversos, como los tejidos conectivos y distintas superficies de tejido expuestas durante la cirugía*

Los medicamentos aquí descritos se pueden aplicar de manera extendida para un tratamiento quimioterapéutico
mejorado de diversos estados patológicos que afectan a otros tejidos internos y externos diversos de seres humanos y
animales, como por ejemplo tejidos conectivos y diversas superficies de tejido que quedan expuestas durante cirugía. El
medicamento se puede aplicar, utilizando modos de administración tópicos e intracorporales convencionales, directa o
45 indirectamente, a los tejidos que se van a tratar o sustancialmente próximos a ellos, incluyendo las superficies de tejido
expuestas durante cirugía, incluyendo cirugía endoscópica u otros procedimientos endoscópicos. Dichos modos de
aplicaciones proporcionan un suministro directo del medicamento al tejido en tratamiento o sustancialmente próximo
a él; o el suministro sistémico del medicamento en el tejido en tratamiento o próximo a él.

Entre los ejemplos de indicaciones para tratamiento se incluyen lechos de tumor reseco de tumores abdominal,
torácico y otros; tumores metastáticos, como metástasis de tumores de pecho a la piel; tumores de la pleura, peritoneo
o pericardio; y otras indicaciones sustancialmente similares diversas. Estos ejemplos tienen un fin ilustrativo nada más
ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos citados e incluye otras indicaciones conocidas entre las
55 personas especializadas en este campo.

60

65

ES 2 300 344 T3

TABLA 1

Propiedades físicas de la fluoresceína y algunos ejemplos de xantenos halogenados

Compuesto	Sustitución					PM (g)
	X	Y	Z	R ¹	R ²	
Fluoresceína	H	H	H	Na	Na	376
4',5'-diclorofluoresceína	Cl	H	H	Na	Na	445
2',7'diclorofluoresceína	H	Cl	H	Na	Na	445
4,5,6,7-tetraclorofluoresceína	H	H	Cl	H	H	470
2',4',5',7'- tetraclorofluoresceína	Cl	Cl	H	Na	Na	514
Dibromofluoresceína	Br	H	H	Na	Na	534
Disolvente rojo 72	H	Br	H	H	H	490
Diyodofluoresceína	I	H	H	Na	Na	628
Etil Eosina	Br	Br	H	C ₂ H ₅	K	714
Eritrosina B	I	I	H	Na	Na	880
Floxina B	Br	Br	Cl	Na	Na	830
Rosa de bengala	I	I	Cl	Na	Na	1018
4,5,6,7-tetrabromoeritrosina	I	I	Br	Na	Na	1195

TABLA 2

Coefficientes de reparto y datos toxicológicos para varios xantenos halogenados (es decir, rosa de bengala, eritrosina B y Floxina B) y otros agentes terapéuticos seleccionados. El coeficiente de reparto, K_p, es la relación de las concentraciones de agente en equilibrio en una fase lipófila (n-octanol) en contacto con una fase acuosa (solución salina tamponada con fosfato, PBS, pH = 7,4). Datos toxicológicos (LD₅₀) para administración oral (p.o) o intravenosa (i.v.) murina

Agente	K _p	LD ₅₀ (mg/kg)	
		i.v.	p.o
Floxina B	1,1	310	310
Eritrosina B	1,9	370	>1.000
Rosa de bengala	11,5		>>1.000
Verde de indocianina	99	60	
Porfirina HpIX	1,5		>1.000

La descripción expuesta tiene un fin ilustrativo únicamente no pretendiéndose limitar la invención a esta aplicación.

A continuación, en las reivindicaciones adjuntas, se expone lo que se reivindica como nuevo y se desea proteger según el certificado de patente.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un xanteno halogenado seleccionado del grupo que consiste en 4',5'-diclorofluoresceína; 2',7'-diclorofluoresceína; 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína; 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína; dibromofluoresceína; disolvente rojo 72; diyodofluoresceína; etil eosina; eritrosina B; Floxina B; rosa de bengala; 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina; mono-, di- o trifluoroeritrosina; mono- di- o tricloroeritrosina; mono-, di- o trifluoroeritrosina; 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína; 2',4,5,6,7,7'-hexafluorofluoresceína; 4,5,6,7-tetrafluoresceína en la preparación de un medicamento para el tratamiento quimioterapéutico de cáncer, encontrándose dicho xanteno halogenado en una concentración comprendida entre más de aproximadamente 0,001% y menos de aproximadamente 20%.

2. El uso de la reivindicación 1, comprendiendo el medicamento un medicamento efectivo cuando se administra a un tejido humano o animal o próximo a él para tratamiento quimioterapéutico.

3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, comprendiendo el xanteno halogenado rosa de bengala.

4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 formulándose dicho medicamento para su administración a través de una ruta seleccionada del grupo que consiste en inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, inyección intracraneal, inyección intratumoral, inyección intraepitelial, suministro transcutáneo, administración per esofageal, administración intraabdominal, administración intraapendicular, administración intraarterial, administración intraarticular, administración intrabronquial, administración intrabucal, administración intracapsular, administración intracardial, administración intracartilaginosa, administración intracavitaria, administración intracefálica, administración intracólica, administración intracutánea, administración intracística, administración intradérmica, administración intraductal, administración intraduodenal, administración intrafascicular, administración intragrasa, administración intrafilar, administración intrafisural, administración intragástrica, administración intraglandular, administración intrahepática, administración intrainestinal, administración intralamelar, administración intralesional, administración intraligamentosa, administración intralingual, administración intramamaria, administración intramedular, administración intrameningea, administración intramiocardial, administración intranasal, administración intraocular, administración intraoperativa, administración intraoral, administración intraósea, administración intraovárica, administración intrapancreática, administración intraparietal, administración intrapélvica, administración intrapericardial, administración intraperitoneal, administración intraperitoneal, administración intraplacentar, administración intrapleural, administración intrapontina, administración intraprostática, administración intrapulmonar, administración intrarraquídea, administración intrarrectal, administración intrarrenal, administración intraescleral, administración intraescrotal, administración intrasegmental, administración intraselar, administración intraespinal, administración intraesplénica, administración intrasternal, administración intraestromal, administración intrasinovial, administración intratarsal, administración intratesticular, administración intratorácica, administración intratonsilar, administración intratraqueal, administración intratubal, administración intratimpánica, administración intrauretral, administración intrauretral, administración intrauterina, administración intravaginal, administración intravascular, administración intraventricular, administración intravertebral, administración intravesical o administración intravitrosa.

5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que al menos una fracción diana se acopla con dicho xanteno halogenado.

6. El uso según la reivindicación 5, seleccionándose dicha fracción diana del grupo que consiste en ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores o agentes acomplejantes de hidratos de carbono, receptores o agentes acomplejantes de lípidos, receptores o agentes acomplejantes de proteínas, queladores, vehículos encapsulantes, hidrocarburos alifáticos de cadena corta, hidrocarburos alifáticos de cadena larga, hidrocarburos aromáticos, aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos, azidas u otras fracciones hidrófilas e hidrófobas.

7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 formulándose dicho medicamento en un vehículo de suministro seleccionado del grupo que consiste en líquidos, semisólidos, sólidos y aerosoles.

8. El uso según la reivindicación 7, seleccionándose dicho vehículo del grupo que consiste en suspensiones acuosas, suspensiones no acuosas, soluciones, cremas, pomadas, geles, siropes, supositorios, tabletas, cápsulas y pulverizadores de microgotas.

9. El uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 8 en el que dicho xanteno halogenado se encuentra en un vehículo de suministro que incluye un adyuvante seleccionado del grupo que consiste en aglutinantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, tampones, electrolitos, agentes de penetración en tejido y agentes de reblandecimiento del tejido.

Fig. 1a

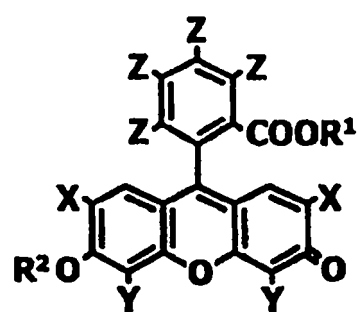


Fig. 1b

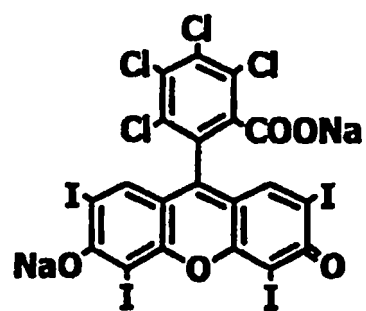


Fig. 2

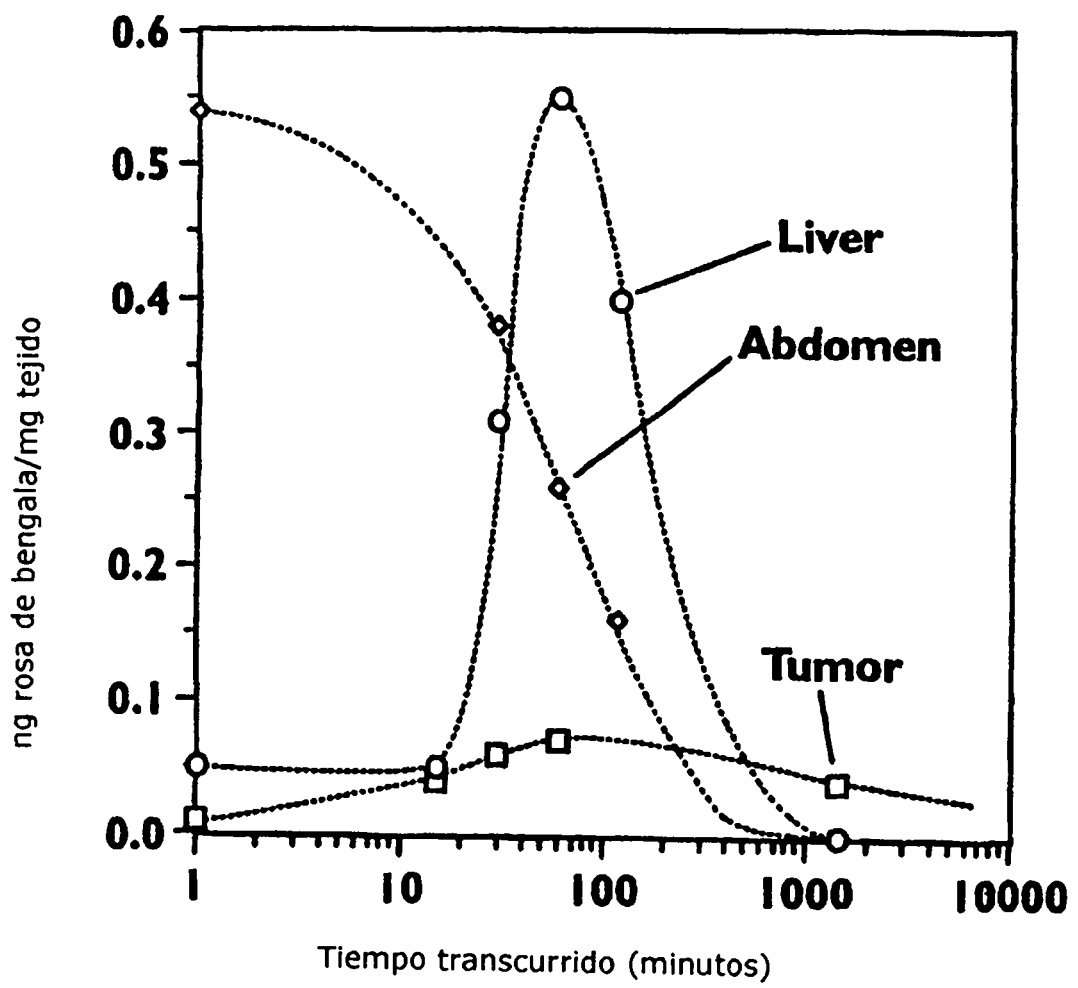


Fig. 3

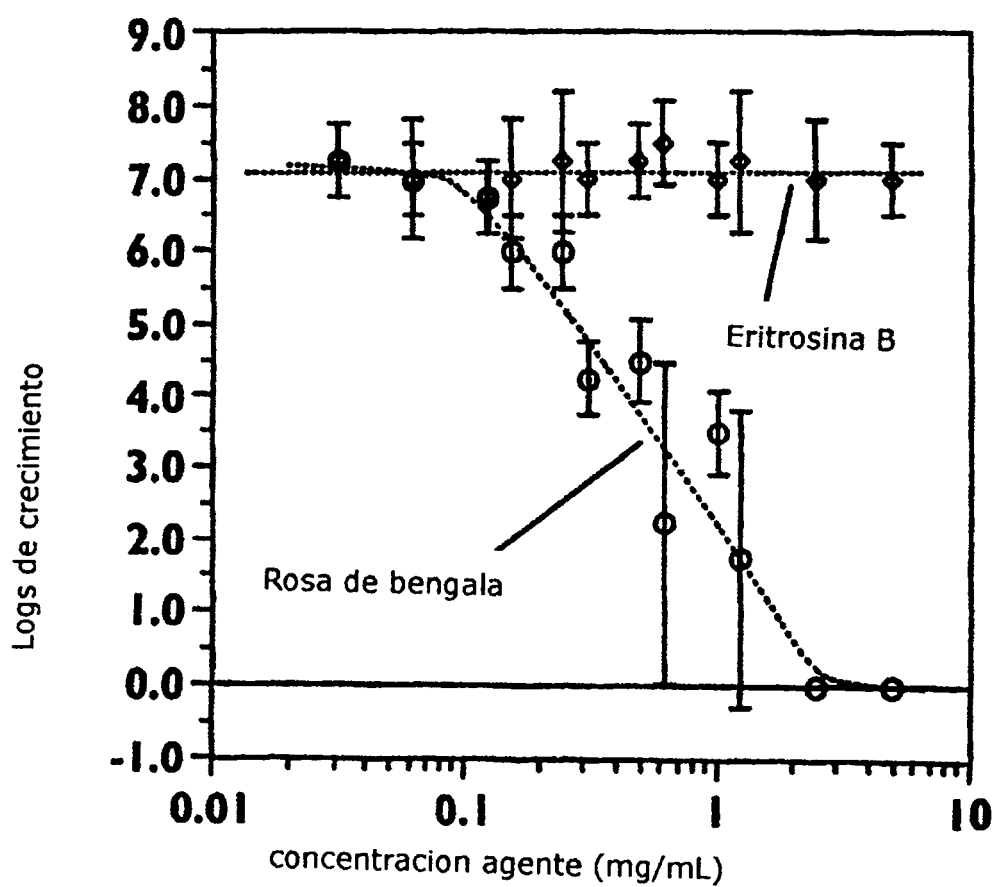


Fig. 4

