



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 406**

51 Int. Cl.:
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01926602 .2**
86 Fecha de presentación : **03.04.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1292298**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2003**

54 Título: **Medicamentos intracorporeos para tratamiento fototerapéutico de alta energía de enfermedad.**

30 Prioridad: **06.04.2000 US 195090 P**
26.03.2001 US 817448

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **Photogen, Inc.**
7327 Oak Ridge Highway
Knoxville, Tennessee 37931, US

72 Inventor/es: **Dees, H., Craig;**
Scott, Timothy;
Wachter, Eric;
Fisher, Walter y
Smolik, John

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 283 406 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 intracorpóreos para tratamiento fototerapéutico de alta energía de enfermedad.

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud se basa en la solicitud provisional USSN 60/195.090 y una continuación en parte de USSN 09/216.787 (titulada "Agentes fototerapéuticos de alta energía", registrada el 21 de diciembre de 1998, que se incorpora aquí como referencia en su integridad.

10 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

15 La presente invención se refiere a ciertos medicamentos radiodensos y métodos para tratamiento de tejidos de seres humanos o animales utilizando tales medicamentos en combinación con radioterapia, donde estos medicamentos radiodensos sirven como radiosensibilizantes en fototerapia de alta energía. Los autores de la presente invención han encontrado que tales medicamentos son útiles para el tratamiento de una diversidad de estados que afectan a la piel y órganos relacionados, la boca y tracto digestivo y órganos relacionados, el tracto urinario y el 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 linforeticular y órganos relacionados, varios otros tejidos, tales como tejidos conjuntivos y diversas superficies de tejidos expuestas durante la cirugía, así como varios tejidos que presentan infección microbiana, viral, fúngica o parasitaria. Estos medicamentos están en varias formulaciones que pueden incluir vehículos de administración líquidos, semisólidos, sólidos o administración por aerosoles, y son adecuados para administración intracorpórea a través de los diversos modos y vías convencionales 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.), administración transcutánea (t.c.), y administración por el esófago (p.o.). La irradiación de tejidos que contienen tales medicamentos con radiación ionizante produce una respuesta terapéutica deseable, tal como destrucción de infección microbiana, reducción o eliminación de irritación de tejidos, reducción o eliminación de tejido hiperproliferativo, reducción o eliminación de tejido canceroso o precanceroso, reducción o lipocitos de superficie o sub-superficie o depósitos de lípidos, y muchas otras indicaciones.

Descripción de técnicas relacionadas

35 Los tejidos enfermos o los tumores, tales como los de cáncer, se tratan frecuentemente utilizando radiación de alta energía, radiación ionizante de alta penetración (es decir radiación ionizante, o radiación) en un procedimiento conocido como radioterapia.

40 La radioterapia convencional (que emplea típicamente radiación ionizante con energías de 1 KeV o más altas) actúa generalmente por ataque de las células de crecimiento rápido mediante radiación ionizante. La utilización de tal radiación es atractiva debido a la capacidad de penetrar en profundidad en el tejido, especialmente cuando el tejido enfermo consiste, o está localizado, en huesos u otras estructuras densas u opacas. Desgraciadamente, la utilización de crecimiento rápido como el único criterio para llegar al objetivo no limita los efectos de tal tratamiento a los tejidos enfermos, y, como resultado de ello, frecuentemente queda dañado o lesionado el tejido sano.

45 Por esta razón se han buscado algunas mejoras en los métodos de administración de la radiación al lugar de la enfermedad así como para limitar los efectos de tal radiación al área general del tejido enfermo. Sin embargo, dado que el tejido sano y el tejido enfermo tienen típicamente una respuesta biológica similar a la radiación ionizante, existe la necesidad de mejorar la potencia de la radiación administrada (o respuesta biológica a ella) en la vecindad al tejido enfermo, de manera que no afecte al tejido sano circundante.

50 Según esto, algunos investigadores han dirigido sus esfuerzos al desarrollo de agentes que se activan por tal radiación ionizante, o incrementan el potencial terapéutico de tal radiación ionizante. Estos agentes se conocen como radiosensibilizadores, y cuando se emplean en combinación con radiación ionizante constituyen una modalidad terapéutica conocida como fototerapia de alta energía. Dado que los radiosensibilizadores actúan por absorción u otro tipo de interacción con radiación ionizante penetrante, y por transformación local de esta radiación en una forma más activa biológicamente, es deseable que tales agentes radiosensibilizantes presenten una alta radiodensidad intrínseca y una capacidad de concentración preferencial en tejido enfermo (permitiendo así una administración selectiva máxima de los efectos terapéuticos de la citada radiación para el tejido enfermo que contiene dicho agente).

60 Debido a la naturaleza focal de muchas enfermedades, es deseable alcanzar esta concentración preferencial del radiosensibilizador a través de procesos naturales o por aplicación localizada del agente. El resultado que se busca es que la radiación sea más eficaz cuando el radiosensibilizador está presente en el tejido, de manera que se necesite menos radiación para tratar la lesión, tumor u otro tejido enfermo, y por tanto, se reduzca el daño potencial al tejido sano circundante como resultado de la exposición colateral a la radiación, De aquí que la seguridad y eficacia se puedan mejorar si se dispone de agentes capaces de concentración preferencial en tejidos enfermos.

ES 2 283 406 T3

El éxito o fracaso en último lugar de la fototerapia de alta energía depende así de: (1) el comportamiento terapéutico de los agentes radiosensibilizantes, y (2) especificidad respecto a la enfermedad en la administración de agentes al lugar de la enfermedad o tejido enfermo. Los agentes y los métodos de inserción hoy utilizados han dado sin embargo resultados inaceptables en cada una de estas categorías.

5

El comportamiento terapéutico de un radiosensibilizador es función de la absorción potenciada de la dosis de radiación aplicada en los tejidos sensibilizados con respecto a los tejidos no sensibilizados. Esta absorción diferencial se efectúa comúnmente por utilización de agentes radiodensos que tienen una alta sección de absorción para un tipo particular de radiación (tal como rayos-X). Por ejemplo, se utilizan frecuentemente átomos de metal o halógeno, ya sea en forma atómica o incorporados a un vehículo molecular, debido a su alta sección para rayos X. La absorción de rayos X por tales materiales radiodensos parece conducir a emisiones radiantes secundarias, ionización, y otros procesos químicos o físicos que incrementan la citotoxicidad localizada de la energía aplicada (es decir, la muerte de células inducida por radiación o "citotoxicidad clara").

10

Sin embargo una alta citotoxicidad clara no es suficiente para la aceptabilidad de un agente. El agente debe tener también un efecto insignificante cuando no se aplica energía (es decir, tener una baja toxicidad en ausencia de radiación, o "citotoxicidad oscura"). Desgraciadamente, muchos de los agentes que se están investigando hoy día como radiosensibilizantes tienen la desventaja de (a) una citotoxicidad oscura relativamente alta o (b) una baja relación de citotoxicidad clara a citotoxicidad oscura, lo que limita su eficacia y aceptabilidad. En contraste con ello, son deseables agentes que tengan una relación alta de citotoxicidad clara a oscura porque (1) se pueden emplear con seguridad en un amplio intervalo de dosis, (2) presentarán mayor eficacia en el lugar del tratamiento (debido a la compatibilidad con el uso de dosis más altas como consecuencia de su relativa seguridad) y (3) serán mejor tolerados por todo el organismo del paciente.

15

20

Un problema adicional con muchos radiosensibilizadores actuales es que el agente no alcanza una concentración preferencial significativa en el tejido enfermo. Específicamente, la mayoría de inserciones de los radiosensibilizadores se ha basado en inserciones físicas, tales como difusión en tumores a través de neovascularización con escape, que en último lugar tendrá éxito o fallará dependiendo de la permeabilidad del tumor a agentes hidrosolubles o están en una formulación en suspensión. Como resultado de ello, se necesita típicamente administrar grandes dosis del agente, ya sea localmente o sistémicamente, para saturar todos los tejidos, esperando alcanzar un nivel terapéutico en la región de tratamiento deseada o diana. Después de la administración de este agente, un paciente tiene que esperar un tiempo de eliminación, que va de horas a días, para dejar que desaparezca como se espera el exceso de agente de los tejidos sanos que rodean al lugar del tratamiento deseado. Después, la irradiación del agente residual en el lugar de tratamiento es de esperar que produzca el efecto terapéutico deseado en el tejido enfermo. Este método, desgraciadamente, puede dañar también el tejido circundante sano por activación indeseada del agente residual aún presente en el tejido sano circundante. Un método para resolver este problema es la copulación del radiosensibilizador con una fracción capaz de proporcionar una bioinserción mejorada en el tejido enfermo. Esto, sin embargo, se ha mostrado muy difícil de alcanzar.

25

30

35

Sería muy deseable que se pudiera emplear el radiosensibilizador para mejorar la identificación del tamaño de la diana, su localización y profundidad de manera que se pudiera hacer con más precisión la administración de la radiación terapéutica a una diana, tal como un tumor canceroso. Además, la utilización de uso diagnóstico (como agente de contraste) y uso terapéutico (como radiosensibilizador) del agente, combinados, reduciría el riesgo para el paciente por (1) reducción del número de procesos requeridos necesariamente para diagnóstico y tratamiento, (2) reducción del tiempo global de diagnóstico y tratamiento, y (3) reducción de costes.

40

45

Según esto, las desventajas inherentes a varios agentes radiosensibilizantes actuales y medicamentos que contienen tales agentes han hecho difícil o imposible una radioterapia aceptable para varios estados patológicos de humanos y animales.

50

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos medicamentos radiodensos intracorpóreos, usos médicos para tales medicamentos basados en una especificidad mejorada de tales medicamentos para tratar el tejido deseado, y métodos para tratamiento que utilizan tales medicamentos, resultando con ello una mayor eficacia y seguridad y un coste reducido del tratamiento.

55

La Patente internacional WO-A-99/45869 describe un método de ortoqueratología de enzima para corregir errores de refracción en los ojos de un mamífero. La aceleración del reformado de la córnea se realiza por administración de una cantidad de endurecimiento corneal de un agente endurecedor corneal al ojo de un sujeto. El reformado se lleva a cabo bajo la influencia de una lente rígida de contacto o una serie de lentes que tienen una curvatura cóncava que corregirá el error de refracción. Se contempla el uso de luz UV para inducir reticulación oxidante en combinación con un fotosensibilizador.

60

La presente invención se refiere a nuevos medicamentos radiodensos intracorpóreos y determinados usos médicos de estos medicamentos, y métodos de tratamiento utilizando tales medicamentos, para el tratamiento de tejidos de humanos y de animales, donde un componente primario activo de tales medicamentos es un xanteno halogenado o un derivado de xanteno halogenado y, más preferiblemente Rosa Bengala o un derivado funcional de Rosa Bengala.

65

ES 2 283 406 T3

La presente invención proporciona un medicamento para la aplicación intracorpórea, comprendiendo el medicamento al menos un xanteno halogenado como componente activo primario en solución acuosa donde el citado xanteno halogenado está presente en una concentración de más de 0,001% a menos de 20%, y donde el citado medicamento es adecuado para uso en tratamiento fototerapéutico de alta energía de tejido de humano o animal, utilizando radiación ionizante aplicada que tiene una energía de más de 1 KeV y menos de 1000 MeV.

Los xantenos halogenados constituyen una familia de radiosensibilizadores potentes que se activan al irradiarse el lugar de tratamiento con radiación ionizante, tal como rayos-X. Tales medicamentos son adecuados para la administración intracorpórea, siendo por tanto medicamentos intracorpóreos. Estos medicamentos se conocen también como composiciones o agentes farmacéuticos.

En un modo de realización preferido, tales medicamentos se utilizan para tratamiento fototerapéutico de alta energía de una diversidad de estados que afectan a la piel y a órganos relacionados.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se utilizan para tratamiento fototerapéutico de alta energía de una diversidad de estados que afectan a la boca y tracto digestivo y órganos relacionados.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se utilizan para tratamiento fototerapéutico de diversidad de estados que afectan a los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se utilizan para tratamiento fototerapéutico de alta energía de una diversidad de estados que afectan al tracto respiratorio y órganos relacionados.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se utilizan para el tratamiento fototerapéutico de alta energía de una diversidad de estados que afectan al sistema circulatorio y órganos relacionados.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se utilizan para tratamiento fototerapéutico de alta energía de una variedad de estados que afectan a cabeza y cuello.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se utilizan para tratamiento fototerapéutico de alta energía de una diversidad de estados que afectan a los sistemas endocrino y linfreticular y órganos relacionados.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se utilizan para tratamiento fototerapéutico de diversidad de estados que afectan a otros diversos tejidos, tales como tejidos conjuntivos y varias superficies de tejidos expuestas durante la cirugía.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se emplean para tratamiento fototerapéutico de alta energía de una diversidad de estados relacionados con infecciones microbianas o parasitarias.

En otro modo de realización preferido, tales medicamentos se producen en diversas formulaciones que incluyen vehículos de administración líquidos, semisólidos, sólidos o aerosoles, así como en formulaciones en forma de tabletas, cápsulas, supositorios y otras formas similares.

Breve descripción de los dibujos

En la descripción de los modos de realización preferidos, se hace referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1(a) muestra la estructura química general de xantenos halogenados.

La Figura 1(b) muestra la estructura química del Rosa Bengala

La Figura 2 es una gráfica de energía en función de la sección de rayos X para halógenos.

Descripción detallada de los presentes modos de realización preferidos

La presente invención se refiere a nuevos medicamentos radiodensos y a ciertos usos médicos de tales medicamentos radiodensos, y métodos para tratamiento fototerapéutico de alta energía utilizando tales medicamentos, para el tratamiento de tejidos de humanos y animales, donde el componente activo primario de tales medicamentos es un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado. Los autores de la presente invención han descubierto que tales xantenos halogenados, como se discute después con más detalle, presentan los efectos terapéuticos de alta energía deseables cuando se aplican, o se suministran de otra manera, a determinados tejidos de humanos o animales. Los efectos deseables incluyen la reducción o eliminación de enfermedad o tejido enfermo u otros estados indeseables, incluyendo la erradicación de tumores cancerosos o pre-cancerosos y agentes infecciosos, y son aplicables a una diversidad de estados que afectan a la piel y órganos relacionados, la boca y 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 linfreticular y órganos relacionados, diversos otros tejidos, tales como tejidos expuestos durante la cirugía, así como diversos tejidos que presentan infección microbiana, viral, fúngica o parasitaria.

En un modo de realización preferido, tales medicamentos se producen como formulaciones adecuadas para administración intracorpórea, incluyéndolos en varios vehículos de administración líquidos, semisólidos, sólidos o aerosoles, así como en forma de tabletas, cápsulas, supositorios y otras formas similares. Estas formulaciones del medicamento son adecuadas para ser administradas según los modos y vías convencionales (en adelante definidos como administración intracorpórea), que incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, inyección intravenosa (i.v.), inyección intraperitoneal (i.p.) inyección intramuscular (i.m.), inyección intracraneal (i.c.), inyección intratumoral (i.t.), inyección intraepitelial (i.e.), administración transcutánea (t.c.), y administración esofágica (p-o); modos y vías de administración adicionales incluyen: administración intraabdominal, inтраapendicular, inтраbronquial, inтраbucal, inтраcapsular, inтраcardiaca, inтраcartilaginosa, inтраcavitaria, inтраcefálica, inтраcólica, inтраcutánea, inтраcística, inтраdérmica, inтраductal, inтраduodenal, inтраfascicular, inтраgrasa, inтраfilar, inтраfisural, inтраgástrica, inтраglandular, inтраhepática, inтраintestinal, inтраlamelar, inтраlesional, inтраligamentosa, inтраlingual, inтраmamaria, inтраmedular, inтраmeníngea, inтраmiocárdica, inтраnasal, inтраocular, inтраoperativa, inтраoral, inтраósea, inтраovárica, inтраpancreática, inтраparietal, inтраpélvica, inтраpericárdica, inтраperineal, inтраperitoneal, inтраplacental, inтраpleural, inтраpontina, inтраprostática, inтраpulmonar, inтра-raquídea, inтраrectal, inтраrenal, inтраescleral, inтраescrotal, inтраsegmental, inтраsellar, inтраespinal, inтраesplénica, inтраesternal, inтраestromal, inтраsinovial, inтраatarsal, inтраtesticular, inтраtorácica, inтраtonsilar, inтраtraqueal, inтраtubal, inтраtimpánica, inтраureteral, inтраuretral, inтраuterina, inтраvaginal, inтраvascular, inтраventricular, inтраvertebral, inтраvesical, o inтраvítrea. Estos medicamentos se citarán como medicamentos intracorpóreos (es decir, medicamentos adecuados para administración intracorpórea).

1. Propiedades de los componentes radiodensos preferidos y formulaciones del medicamento

Los autores de la presente invención han descubierto una clase de agentes radiodensos que son ampliamente aplicables a la producción de medicamentos intracorpóreos para tratamiento fototerapéutico de alta energía de enfermedad en ciertos tejidos de humanos y animales. Estos agentes radiodensos se conocen como xantenos halogenados y están ilustrados en la Figura 1a, donde 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. El contenido de halógeno de los xantenos halogenados hace de esta clase de agentes unos absorbentes de elevada eficacia de rayos X u otra radiación ionizante de energía mayor a aproximadamente 1 KeV y menos de aproximadamente 1000 MeV, y adecuados así como componentes radiodensos en diversos medicamentos radiosensibilizantes utilizados en unión de tal radiación en fototerapia de alta energía.

En la Tabla 1 adjunta (que se da después) se recogen las propiedades químicas y físicas seleccionadas (tales como constituyentes químicos en las posiciones X, Y y Z y funcionalidades R¹ y R³, junto con los pesos moleculares) de xantenos halogenados representativos. Ciertas propiedades generales de estos agentes están discutidas con detalle en la Patente USSN 09/130.041, registrada el 6 de agosto de 1998 (titulada “Método mejorado para tratamiento de enfermedad dirigido al objetivo”); la Patente USSN 09/184.388, registrada el 2 de noviembre de 1998 (titulada “Método para mejorar la formación de imagen y Terapia Fotodinámica”); Patente USSN 09/216.787, registrada el 21 de diciembre de 1998 (titulada “Agentes fototerapéuticos de alta energía”) y Patente USSN 60/149.015, registrada el 13 de agosto de 1999 (titulada “Medicamentos tópicos mejorados y Métodos para tratamiento fotodinámico de enfermedad”), cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su integridad. En general, los xantenos halogenados se caracterizan por una sección grande de absorbancia de radiación, baja citotoxicidad oscura (toxicidad para células o tejidos en ausencia de radiación), alta citotoxicidad clara (toxicidad para células o tejidos con la irradiación), coste relativamente bajo, capacidad para quedar eliminado rápidamente del cuerpo, y propiedades químicas y radiosensibilizantes que no quedan substancialmente afectadas por el entorno químico local o la unión de derivados funcionales en las posiciones R¹ y R³. Los xantenos halogenados presentan preferencia para concentrarse en el tejido enfermo, y por eso son capaces de presentar dosis de radiación potenciada con una potenciación por encima de la posible con los agentes antes conocidos. Estas propiedades especiales de los xantenos halogenados, y en particular de los medicamentos intracorpóreos formulados desde tales agentes, hacen que estos agentes y medicamentos sean excelentes para tratamiento fototerapéutico de alta energía de enfermedades en tejidos de humanos y animales.

El medicamento intracorpóreo según la presente invención comprende al menos un xanteno halogenado a una concentración de más de aproximadamente 0,001% a menos de aproximadamente 20%, que incluye, por ejemplo, uno o más entre 4',5'-diclorofluoresceína, 2',7'-diclorofluoresceína, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína, 2',4',5',7-tetraclorofluoresceína; dibromo-fluoresceína; disolvente Rojo 72; diyodofluoresceína; eosina B; eosina Y; etil eosina; eritrosina B; floxina B; Rosa Bengala (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína (mostrada en la Figura 1b); 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina; mono- di- o tri-bromoeritrosina; mono-, di- o tri-cloroeritrosina; mono-, di- o tri-fluoroeritrosina; 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína; 2',4,5,6,7,7'-hexafluorofluoresceína; y 4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína. Dado que la sección de radiación de halógenos se incrementa substancialmente en el orden F<Cl>Br<I (como se muestra en la Figura 2), se prefiere además que este medicamento incluya, como ingrediente radiodenso, los xantenos halogenados con un gran contenido de I o de Br. Como se muestra en la Tabla 1 (dada después), la tetrabromoeritrosina, Rosa Bengala, floxina B, eritrosina B y eosina Y tienen grandes contenidos de I ó Br respecto a otros xantenos halogenados y por tanto son los más preferidos para su utilización como ingredientes radiodensos en tales medicamentos. Además, el alto contenido en yodo de Rosa Bengala y sus derivados y la sustitución de bromo adicional de 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina y sus derivados hace que estos agentes sean aún más preferibles para su utilización como ingrediente radiodenso en tales medicamentos.

Los autores de la presente invención han encontrado que medicamentos intracorpóreos que contienen, como ingrediente radiodenso, al menos un xanteno halogenado, presentan acumulación preferente del citado ingrediente ra-

diodenso en tejidos objetivo. Tal acumulación del citado ingrediente radiodenso dentro o en proximidad física a dicho tejido incrementa la eficacia de la radiosensibilización de dicho tejido (es decir, conversión de radiación ionizante aplicada en efectos citotóxicos localizados en este tejido o cerca de él). Esta potenciación producida se cree debida a la probabilidad incrementada de la energía liberada proximalmente (es decir, la energía liberada dispersada, o re-emitida, en la interacción de la radiación ionizante aplicada con dicho radiosensibilizador) interactuará favorablemente con el tejido objetivo (antes de destruirse o disiparse de otra manera hasta una forma ineficaz) con lo que el citado ingrediente radiodenso responsable de tal energía liberada se concentra lo más cerca posible a dicho tejido objetivo. Para decirlo de forma simple, la energía liberada, que tiene generalmente un trayecto libre medio corto, tiene una probabilidad más alta de interacción con el tejido objetivo si se libera desde un ingrediente radiodenso que ha sido suministrado a un lugar dentro del tejido objetivo o muy próximo a él.

Por ejemplo, es posible calcular el potencial de un agente en cuanto a acumulación en tejido basándose en el coeficiente de reparto, K_p : Se considera que este parámetro *in vitro* tiene valor predictivo respecto al suministro de agente *in vivo* a nivel celular. En particular, un valor mayor de la unidad se considera indicativo de agentes capaces de localización en tumor u otros tejidos enfermos, y más específicamente en membranas de plasma de las células que componen tal tejido, y que son capaces por tanto de presentar eficacia terapéutica potenciada en tal tejido. K_p se determina por medición de la relación de concentraciones en equilibrio de un agente en una fase lipófila (n-octanol) en contacto con una fase acuosa (salina). En la Tabla 2 (dada después) se muestran los valores comparativos de K_p . Los valores grandes de K_p para los xantenos halogenados indican que los xantenos halogenados presentarán tendencia a acumularse en el tumor u otro tejido enfermo, y serán capaces por tanto de presentar una eficacia fototerapéutica de alta energía superior en tal tejido.

Un ejemplo específico de tal acumulación preferencial y respuesta terapéutica de los xantenos halogenados en tejido enfermo es la presentada por el Rosa Bengala. En particular, los autores de la presente invención han encontrado que el Rosa Bengala se acumulará preferentemente en algunos tumores y otros tejidos enfermos (es decir en el objetivo). Esta preferencia para acumularse en tejidos enfermos queda ilustrada con los siguientes ejemplos que se dan como ilustrativos, y no limitativos de la presente invención.

Inicialmente, se inyectaron subcutáneamente suspensiones de células tumorales (por ejemplo melanoma, tumor mamario, tumor de hígado, carcinoma renal, tumor de vesícula biliar o tumor de próstata) en los costados de ratones desnudos lo que dio lugar a la formación de tumores primarios a las pocas semanas, en el lugar de la inyección, teniendo el tumor un volumen de aproximadamente $0,5 -1 \text{ cm}^3$.

Después, se inyectó intratumoralmente una solución de Rosa Bengala (por ejemplo, $\leq 100 \mu\text{l}$ de Rosa Bengala al 10% en solución salina) seguido de irradiación terapéutica del tumor al cabo de varias horas post-administración utilizando rayos X (por ejemplo, 10 Gy a 120 keV) o rayos gamma (por ejemplo, 4 -10 Gy a 1.02 MeV). Esto daba lugar a una destrucción selectiva de tejidos de tumor sin efecto substantivo para el tejido sano circundante.

Además, los autores de la presente invención han descubierto que la inyección intratumoral (i.t.) de varias formulaciones de Rosa Bengala en otro modelo de tumor (esto es, tumor mamario, tumor de hígado, carcinoma renal, tumor de vesícula biliar o tumor de próstata) daba lugar a una acumulación persistente similar de Rosa Bengala a través de todo el volumen del tumor, permaneciendo más del 75% de la dosis de Rosa Bengala inyectada en el tumor después de varias semanas. La inyección peritumoral (es decir, la inyección en tejido normal alrededor de los márgenes exteriores del tumor) no presentaban persistencia en tejido normal, quedando menos del 1% del Rosa Bengala en la vecindad del tumor al cabo de 24 horas.

Según esto, los autores de la presente invención han mostrado que los medicamentos que contienen al menos un xanteno halogenado, y en particular Rosa Bengala, presentan una marcada preferencia para acumularse en tumor y otros tejidos enfermos a la administración intracorpórea, y que, una vez presentes en tales tejidos, los citados medicamentos se pueden utilizar como radiosensibilizadores potentes muy específicos para el tejido.

Además de esa adecuabilidad superior para administración directa al tejido deseado que ha de ser tratado, tal como un tumor focal, la preferencia de los xantenos halogenados para acumularse en ciertos tejidos proporciona una base para administración sistémica, muy selectiva, de los xantenos halogenados a tales tejidos. Por ejemplo, un coeficiente de reparto de Rosa Bengala relativamente grande es indicativo de una preferencia para acumulación en tejido lipófilo, tal como lipocitos cutáneos. Los autores de la presente invención han encontrado que la administración sistémica de Rosa Bengala, por ejemplo como solución acuosa administrada vía inyección intraperitoneal (i.p.) o por esófago (p.o.) da lugar a acumulación muy selectiva del citado agente en ciertos tejidos, tales como en depósitos de grasa cutánea de ratones de laboratorio obesos. El examen histológico de muestras de piel de tales animales lleva a la conclusión de que el agente acumulado está limitado substancialmente a lipocitos cutáneos. Además, la activación de este agente acumulado precipita la destrucción selectiva de tales lipocitos sin efecto alguno sobre la piel de encima o el tejido muscular subyacente.

Además, los autores de la presente invención han descubierto que la facilidad con que los xantenos halogenados se insertan en los tejidos específicos u otros lugares se puede hacer óptima por unión a derivados funcionales específicos en posiciones R^1 y R^2 , así como para cambiar la actividad de reparto químico o actividad biológica del agente. Por ejemplo, se puede utilizar la unión de una fracción de inserción, o más, en posiciones R^1 y R^2 para mejorar la inserción en tejidos específicos, tales como tejidos de tumor canceroso o lugares de infección localizados. Un ejemplo de estos es

ES 2 283 406 T3

la esterificación en la posición R¹ con un alcohol alifático de cadena corta, tal como etanol o n-hexanol, para producir un agente derivado que presenta reparto potenciado en tejidos tumorales ricos en lípidos.

5 Según esto, otro modo de realización de la presente invención incluye una fracción de inserción en al menos uno de los al menos un ingrediente activo xanteno halogenado, de manera que la fracción de inserción que se selecciona del grupo que incluye ácido desoxiribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores de hidratos de carbono, agentes que forman complejo con hidratos de carbono, receptores de lípidos, agentes que forman complejo con lípidos, receptores de proteínas, agentes que forman complejos con proteínas, agentes quelantes, vehículos de encapsulación, hidrocarburos alifáticos de cadena corta, hidrocarburos alifáticos de cadena larga, hidrocarburos aromáticos, aldehidos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos, azidas, fracciones hidrófilas, y fracciones hidrófobas. Otro ejemplo de este modo de realización es obtener un derivado de Rosa Bengala con un lípido (en posición R¹, vía esterificación), para aumentar la lipofiliidad del Rosa Bengala y modificar así sus propiedades de inserción en un paciente. Otro ejemplo adicional de este modo de realización es la obtención de un derivado de Rosa Bengala con foliato (en la posición R¹ vía esterificación u otros modos de unión), para incrementar la inserción selectiva en cáncer y otras células que presentan actividad potenciada de receptor de foliato o metabolismo de foliato.

Como otro ejemplo de las propiedades químicas, bioquímicas y físicas deseables de los xantenos halogenados y derivados de xanteno halogenados, los autores de la presente invención han mostrado que tales agentes presentan una notable combinación de citotoxicidad oscura baja y citotoxicidad clara alta. Esto queda de manifiesto por los siguientes resultados: la administración intracorpórea de un medicamento que contiene Rosa Bengala a animales de laboratorio portadores de tumores a niveles equivalentes o superiores a 100 mg/kg producía efectos biológicos insignificantes en ausencia de irradiación; sin embargo, la irradiación de tejido de tumor en tales animales subsiguientemente a esta administración daba lugar a una marcada destrucción del citado tejido de tumor. Además, como se ha descrito previamente, los autores de la presente invención han mostrado que estos agentes quedan fácilmente eliminados de los tejidos sanos en cuestión de varias horas, y son conocidos por su excreción rápida en bilis, orina o heces, sin dañar a los tejidos sanos mientras están en ellos. Esto contrasta espectacularmente con muchos agentes radiodensos convencionales, algunos de los cuales presentan vidas medias en tejidos sanos del orden de muchas semanas.

30 Otros ejemplos de las propiedades deseables de los xantenos halogenados y derivados de xanteno halogenados son como sigue: los xantenos halogenados y los derivados de xanteno halogenados se sintetizan fácilmente utilizando métodos de síntesis sencillos de bajo coste, se pueden purificar fácilmente y presentan una excelente estabilidad (tal como una vida larga en depósito sin necesidad de refrigeración o una atmósfera inerte).

35 Debido a que los xantenos halogenados y sus derivados son, en general, sólidos en polvo fino en su forma pura, se prefiere para una administración apropiada a los tejidos objetivo, formular estos agentes en vehículos de administración apropiados. Métodos para tal formulación son en general los conocidos por cualquier especialista en la técnica. Específicamente, se prefieren formulaciones tales que faciliten la administración del agente al cuerpo y ponerlos a continuación en contacto y suministrarlos a los tejidos para los que se desea tratamiento.

40 En otro modo de realización de la presente invención se formula al menos un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado que se formula como un medicamento intracorpóreo en una forma adecuada para administración intracorpórea a través de diversos modos y vías convencionales. Estas formas adecuadas incluyen medicamentos formulados en un vehículo líquido, semisólido, sólido o aerosol, incluyendo suspensiones acuosas, suspensiones no acuosas, soluciones, cremas, pomadas, geles, jarabes, pulverizaciones de micro-gotas, supositorios, tabletas y cápsulas. El al menos un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado se puede disolver o suspender en tal vehículo de administración, donde este vehículo puede incluir, además del al menos un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado, varias cargas formadoras, estabilizantes, emulsionantes o dispersantes, conservantes, agentes tampón, electrolitos, y agentes de ablandamiento o de penetración en el tejido. Estos componentes del vehículo de administración pueden estar presentes como componente primario (por peso o volumen) del medicamento, o como componente menor que sirve como coadyuvante en la administración del agente sin afectar adversamente al tejido ni al resultado del tratamiento.

55 Por ejemplo, entre las cargas formadoras apropiadas se incluyen celulosa y derivados de celulosa, tales como almidón y alginatos.

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

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

Entre los ejemplos de agentes tampón apropiados se incluyen sales fosfato monobásicas o dibásicas, sales citrato, sales bicarbonato y etanolamina.

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

ES 2 283 406 T3

Los ejemplos de agentes y auxiliares de penetración, ablandamiento o solvatación incluyen:

- * varios sulfóxidos, tales como DMSO y decilmethylsulfóxido;
- 5 * varios alcoholes alifáticos y grasos, tales como etanol, propanol, hexanol, octanol, alcohol bencílico, alcohol decílico, alcohol laurílico y alcohol estearílico;
- * varios ácidos grasos lineales y ramificados, saturados e insaturados, tales como ácido láurico, ácido caproico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido isovalérico, ácido neopentanoico, ácido trimetilhexanoico, ácido neodecanoico y ácido isosteárico;
- 10 * varios ésteres de ácidos alifáticos y alquilgrasos, tales 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, metilvalerato, metilpropionato, sebacato de dietilo y oleato de etilo;
- 15 * varios polialcoholes, tales como propilenglicol, polietilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, dipropilenglicol, glicerina, propanodiol, butanodiol, pentanodiol y hexanotriol;
- 20 * varias amidas, tales como urea, dimetilacetamida, dietiltoluidamida, dimetilformamida, dimetiloctamida, dimetildecamida; urea cíclica biodegradable, tal como 1-alkil-4-imidazolin-2-ona; derivados de pirrolidona, tales 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-metiloxycarbonil-2-pirrolidona, 1-metil-4-metiloxycarbonil-2-pirrolidona, 1-lauril-4-metiloxycarbonil-2-pirrolidona, N-ciclohexilpirrolidona, N-dimetilaminopropilpirrolidona, N-cocoalquilpirrolidona, N-seboalquilpirrolidona, derivados de pirrolidona biodegradables, tales como ésteres de ácido graso de N-(2-hidroxiethyl)-2-pirrolidona; amidas cíclicas, tales como 1-dodecilaza-cicloheptano-2-ona (Azone®). 1-geranilazacicloheptano-2-ona, 1-farnesilazacicloheptano-2-ona, 1-geranilgeranilazacicloheptano-2-ona, 1-(3,7-dimetil-octil)azacicloheptano-2-ona, 1-(3,7,11-tri-metildodecil)aza-ciclo-heptano-2-ona, 1-geranilazaciclohexano-2-ona, 1-geranilazacicloheptano-2,5-diona, 1-farnesilazacicloheptano-2-ona; hexametilenoauramida y sus derivados; y dietanol amina y trietanolamina;
- 25 * varios agentes tensioactivos, tales como agentes tensioactivos aniónicos, incluyendo laurato de sodio y laurilsulfato de sodio; agentes tensioactivos catiónicos, que incluyen bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, cloruro de octadecil-tri-metilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio; agentes tensioactivos no iónicos tales como Polaxámero (231, 182, 184), Brij (30, 93, 96, 99), Span (20, 40, 60, 80, 85), Tween (20, 40, 60, 80), Myrj (45, 51, 52), Myglyol 840; varias sales biliares, tales como colato de sodio, sales de sodio de ácidos taurocólico, glicólico, desoxicólico; lecitina;
- 30 * varios terpenos que incluyen hidrocarburos tales como D-limoneno, α -pineno, β -careno; varios alcoholes terpénicos, que incluyen α -terpineol, terpinen-4-ol, carvol; varias terpeno cetonas, que incluyen carvona, pulegona, piperitona, mentona; varios óxidos de terpeno, que incluyen óxido de ciclohexano, óxido de limoneno, óxido de α -pineno, óxido de ciclopenteno, 1,8-cineol; varios aceites terpénicos, que incluyen ylang ylang, anís, quenopodio, eucalipto;
- 35 * varias alcanonas, tales como N-heptano, N-octano, N-nonano, N-decano, N-undecano, N-dodecano, N-tridecano, N-tetradecano y N-hexadecano;
- 40 * varios ácidos orgánicos, tales como ácido salicílico y salicilatos (incluidos sus derivados metílico, etílico y de propil glicol). ácido cítrico y ácido succínico.
- 45
- 50

La presente invención no queda limitada a los ejemplos antes enumerados, ya que pueden ser útiles otras formulaciones que resultarán familiares para los especialistas en la técnica, incluyendo varias combinaciones simples o complejas de vehículos y sustancias auxiliares, para mejorar la administración del componente radiodensito del medicamento a los tejidos objetivo y se contemplan como incluidos dentro de la presente invención.

2. Métodos y uso médico del medicamento objeto para el tratamiento fototerapéutico de alta energía de estados que afectan a la piel y órganos relacionados

Los autores de la presente invención han descubierto que los medicamentos intracorpóreos aquí descritos son ampliamente aplicables para mejorar el tratamiento fototerapéutico de alta energía de varios estados que afectan a la piel y órganos relacionados de humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando modos de administración intracorpórea convencionales, directa o indirectamente, o substancialmente proximal, a los tejidos que se van a tratar, incluyendo los de la piel, uñas y cuero cabelludo. Esos modos de administración proporcionan un suministro directo del medicamento a los tejidos que se van a tratar o substancialmente proximal a ellos.

Las indicaciones del ejemplo incluyen tratamiento para: psoriasis y psoriasis pustular, síndrome de Reiter, úlceras de la piel, que incluyen dermatitis de estasis, úlceras de estasis, úlceras isquémicas, úlceras de pedículo celular en hoz, úlceras diabéticas, úlceras inflamatorias; enfermedad eczematosa y reacción eczematosa; varias ictiosis; dermatitis atópica; arrugas superficiales; reducción de grasa próxima a la superficie; trastornos proliferativos benignos y malignos, tales como tumores epiteliales benignos y hamartomas; tumores epiteliales pre-malignos y malignos, incluyendo queratosis actínica, carcinoma celular basal, carcinoma de célula escamosa y queratoacantoma; tumores adnexales benignos y malignos; tumores de células que producen pigmentación, incluyendo melanoma maligno, lentiginos solar, nevos, y café-au-lait; sarcomas, linfomas; tumores metastáticos, tales como metástasis de melanoma, tumor mamario u otros tumores de la piel y órganos relacionados; enfermedades vasculares, tales como hemangiomas y mancha de vino de Oporto; infección microbiana, tal como infección bacteriana, fúngica, de levaduras, parasítica u otras infecciones; verrugas y acné. Estos ejemplos se dan con propósitos ilustrativos, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos mencionados e incluye otras indicaciones conocidas por los especialistas en esta área.

En un ejemplo de modo de realización preferido de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han descubierto que la inyección intratumoral de una solución del medicamento que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1-10% en peso/volumen a ratones que presentan tumores de melanoma cutáneo resistentes a radiación, seguido de irradiación de tales tumores con rayos X, rayos gamma, u otra radiación ionizante, conduce a erradicación substancial o completa de tales tumores por fototerapia de alta energía. La presente invención, sin embargo, no queda limitada a este modo de realización preferido, ya que puede utilizarse con otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados como los aquí descritos tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas, aquí descritas, y para varias otras indicaciones similares, que incluyen las relacionadas con tratamiento terapéutico y cosmético de la piel y órganos relacionados de humanos y animales.

3. *Métodos y usos médicos del medicamento objeto para tratamiento fototerapéutico de estados que afectan a la boca y tracto digestivo y órganos relacionados*

Los autores de la presente invención han descubierto que los medicamentos intracorpóreos aquí descritos son aplicables ampliamente para mejorar el tratamiento fototerapéutico de varios estados que afectan a la boca y tracto digestivo y órganos relacionados de humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando modos de administración intracorpórea, directa o indirectamente a los tejidos que se tratan o substancialmente proximal a ellos, que incluyen los de la boca, encías, lengua, laringe, faringe, esófago, estómago, intestinos y colon. Estos modos de administración proporcionan el suministro directo del medicamento a los tejidos que se van a tratar, o proximal a ellos, o suministro sistémico del medicamento al tejido o substancialmente proximal a él.

Las indicaciones del ejemplo, incluyen el tratamiento para: lesiones esofágicas benignas, Esófago de Barretts y otras hiperplasias y displasias esofágicas y cáncer de esófago, que incluye carcinoma celular escamoso, adenocarcinoma, carcinosarcoma, pseudosarcoma y sarcoma; úlceras gástricas, leiomiomas, pólipos, neoplasmas, linfoma y pseudolinfoma, adenocarcinoma, linfoma primario, leiomiomasarcoma; cáncer oral u orofaríngeo y premalignancias, úlceras y lesiones inflamatorias, que incluyen carcinoma celular escamoso, linfoma, queilitis actínica, estomatitis de nicotina, leucoplaquia, eritroplaquia, enfermedad de las encías u otras enfermedades periodónticas, incluyendo gingivitis, hiperplasia, displasia laríngea y neoplasmas, cáncer colorectal, hiperplasia, displasia y pólipos; y tumores metastáticos, tales como metástasis de melanoma, tumor mamario u otros tumores para tejidos de la boca y tracto digestivo y órganos relacionados. Estos ejemplos se dan con propósitos ilustrativos, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos enumerados e incluye otras indicaciones conocidas para los especialistas en esta área.

En un ejemplo de un modo de realización preferido de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han encontrado que la inyección intratumoral de una solución de medicamento que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1-10% peso/volumen a ratones y otros animales que presentan tumores de varios tipos, seguido de la irradiación de tales tumores con rayos X, rayos gamma u otra radiación ionizante, conduce a la destrucción fototerapéutica de alta energía substancialmente completa de los tumores de la región tratada. La presente invención, sin embargo, no queda limitada a este modo de realización preferido, ya que pueden utilizarse también otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados, como aquí se describen, tienen aplicaciones similares a las indicaciones específicas aquí descritas, y para varias otras indicaciones similares, que incluyen las relacionadas con tratamiento de la boca y aparato digestivo y órganos relacionados de humanos y animales, y se incluyen dentro de la presente invención.

4. *Métodos y uso médico del medicamento objeto para el tratamiento fototerapéutico de alta energía de estados que afectan a los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados*

Los autores de la presente invención han descubierto que los medicamentos intracorpóreos aquí descritos son ampliamente aplicables para mejorar el tratamiento fototerapéutico de alta energía de varios estados que afectan a los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados de humanos y animales. El medicamento se puede aplicar por utilización de modos de administración intracorpóreos, directa o indirectamente, a los tejidos que se han de tratar, o substancialmente proximal a ellos, incluyendo los de la uretra, vejiga biliar, uréter, riñones, vulva, vagina, cervix, útero, trompas de Falopio, ovarios, penes, testículos, vaso deferente, próstata, epidídimo y mama. Estos modos de administración proporcionan el suministro directo del medicamento al tejido que se va a tratar o substancialmente proximal, o el suministro sistémico de medicamento a los tejidos que se trata o substancialmente proximal.

Entre los ejemplos de indicaciones se incluyen el tratamiento para enfermedad del tracto urinario, que incluye hiperplasia cancerosa y pre-cancerosa, displasia y neoplasmas, tumores y otros crecimientos, inflamación, e infección de la vejiga, uréter, uretra y riñón; hiperplasia cancerosa y pre-cancerosa, displasia y neoplasmas, tumores y otros crecimientos, inflamación e infección del cervix, endometrio, miometrio, ovarios, trompas de falopio, útero, vulva y vagina, que incluye verrugas vaginales; hiperplasia cancerosa y precancerosa, displasia y neoplasmas, tumores y otros crecimientos, inflamación, e infección de la próstata y testículos; hiperplasia cancerosa y pre-cancerosa, displasia y neoplasmas, tumores y otros crecimientos, inflamación e infección mamaria; tumores metastáticos, tales como metástasis de melanoma, mama u otros tumores a tejidos del tracto urinario y reproductor y órganos relacionados; infecciones del tracto reproductor, que incluyen *Tinea Cruris*, *Candidiasis*, *Condilomata*, *Acuminata*, *Molluscum Contagiosum*, infección de Herpes simplex genital, *Linfogranuloma venereum*, *Chancroide*, granuloma inguinal, eritrasma; psoriasis; y *Lichen Planus* y *Lichen sclerosus*. Estos ejemplos se dan con propósitos ilustrativos, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos enumerados e incluyen otras indicaciones conocidas por los especialistas en esta área.

En un ejemplo de modo de realización preferido de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han descubierto que la inyección intratumoral de una solución del medicamento que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1-10% peso/volumen a ratones y otros animales que presentan tumores de varios tipos, seguido de irradiación de tales tumores con rayos X, rayos gamma u otra radiación ionizante, conduce a una erradicación substancial o completa con fototerapia de alta energía de tales tumores. La presente invención, sin embargo no se limita a este modo de realización preferido, ya que pueden utilizarse otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados aquí descritos tienen aplicaciones similares para las aplicaciones específicas descritas aquí, y o para varias otras aplicaciones similares, que incluyen las relacionadas a tratamiento terapéutico y cosmético del tracto urinario y reproductor y órganos relacionados de humanos y animales y se incluyen dentro de la presente invención.

5. Método y uso médico del medicamento objeto para tratamiento fototerapéutico de alta energía de estados que afectan al tracto respiratorio y órganos relacionados

Los autores de la presente invención han descubierto que los medicamentos intracorporales aquí descritos son ampliamente aplicables para mejorar el tratamiento fototerapéutico de alta energía de varios estados que afectan al tracto respiratorio y órganos relacionados de humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando los modos de administración intracorpórea convencionales, directa o indirectamente, o substancialmente proximal, a los tejidos que se han de tratar incluyendo los del pulmón y alveolos, bronquios, tráquea, hipofaringe, laringe, nasofaringe, conductos lacrimales, senos y cavidades nasales. Estos modos de administración proporcionan un suministro directo del medicamento al tejido que se va a tratar, o substancialmente proximal a él, o un suministro sistémico del medicamento a los tejidos que se tratan, o substancialmente proximal.

Entre las indicaciones ejemplo se incluyen el tratamiento para hiperplasia, displasia y neoplasia, cáncer, inflamación e infección de la cavidad nasal, senos paranasales, conductos lacrimales, trompa de Eustaquio, nasofaringe, hipofaringe, laringe, tráquea, bronquios, pulmones y alveolos, así como tumores metastáticos, tales como metástasis de melanoma, mama, u otros tumores de los tejidos del tracto respiratorio y órganos relacionados. Estos ejemplos se dan con propósito ilustrativo, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos dados e incluye otras indicaciones conocidas por los especialistas.

En un ejemplo de un modo de realización preferido de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han descubierto que la inyección intratumoral de una solución del medicamento que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1-10% en peso/volumen en ratones y otros animales que presentan tumores de varios tipos, seguido de irradiación de tales tumores con rayos X, rayos gamma, u otra radiación ionizante, conduce a una erradicación substancial o completa por fototerapia de alta energía de tales tumores. La presente invención, sin embargo, no queda limitada a este modo de realización preferido ya que pueden utilizarse otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados como los aquí descritos, tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas aquí descritas, y para varias otras aplicaciones similares, incluyendo las relacionadas con el tratamiento terapéutico del tracto respiratorio y órganos relacionados de humanos y animales, y se incluyen dentro de la presente invención.

6. Métodos y uso médico del medicamento objeto para tratamiento fototerapéutico de alta energía de estados que afectan al sistema circulatorio y órganos relacionados

Los autores de la invención han descubierto que los medicamentos intracorpóreos aquí descritos son ampliamente aplicables al tratamiento fototerapéutico de alta energía mejorado de varios estados que afectan al sistema circulatorio y órganos relacionados de humanos y animales. El medicamento se puede aplicar, utilizando modos de administración intracorpórea convencionales, directa o indirectamente a los tejidos que se han de tratar, o substancialmente proximal a ellos, incluyendo los de corazón, riñones, hígado y vasos sanguíneos. Estos modos de administración proporcionan suministro directo de medicamento a los tejidos que se tratan, o substancialmente proximal, o se suministran sistémicamente a los tejidos o substancialmente proximal a ellos.

Entre las indicaciones ejemplos se incluyen tratamiento para: hiperplasia, displasia y neoplasia, cáncer, inflamación e infección de los riñones e hígado; tumores metastáticos, tales como metástasis de melanoma, mama u otros

tumores a tejidos del sistema circulatorio y órganos relacionados; enfermedad de tejido cardíaco y pericardio y tejido del sistema circulatorio que incluye arterias y venas, incluyendo placas e infecciones de tales tejidos, tales como endocarditis bacteriana; y destrucción de vasos sanguíneos no deseados, tales como venas araña. Estos ejemplos se dan con propósitos ilustrativos, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos enumerados e incluye otras indicaciones conocidas por los especialistas.

En un ejemplo de un modo de realización preferido de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han descubierto que la inyección intratumoral de una solución de medicamento que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1-10% peso/volumen en ratones y otros animales que presentan tumores de varios tipos, seguido de irradiación de estos tumores con rayos-X, rayos gamma, u otra radiación ionizante, conduce a erradicación substancial o completa por fototerapia de alta energía de tales tumores. La presente invención, sin embargo, no se limita a este modo de realización preferido, ya que se pueden utilizar también otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados, como aquí se describen, tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas aquí descritas, y para varias otras indicaciones similares, incluyendo las relacionadas al tratamiento terapéutico del sistema circulatorio y órganos relacionados de humanos y animales y se incluyen dentro de la presente invención.

7. Métodos y uso médico del medicamento objeto para tratamiento fototerapéutico de alta energía de estados que afectan a cabeza y cuello

Los autores de la presente invención han descubierto que los medicamentos intracorpóreos aquí descritos son ampliamente aplicables a un tratamiento fototerapéutico de alta energía mejorado de varios estados que afectan a la cabeza y cuello de humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando los modos de administración intracorpórea convencionales, directa o indirectamente, o substancialmente proximal, a los tejidos que se tratan, incluyendo los de la cabeza, cuello, cerebro, ojos y oídos. Estos modos de administración proporcionan suministro directo de medicamento, o substancialmente proximal, a los tejidos que se van a tratar, o suministro sistémico de medicamento, o substancialmente proximal, a tejidos que se han de tratar.

Entre las indicaciones ejemplo se incluyen el tratamiento de tumores o lechos de tumores resectados de tumores intracraneales y otros tumores de cabeza y cuello, tumores oftálmicos y otras enfermedades que incluyen degeneración macular y retinopatía diabética; tumores metastáticos, tales como metástasis de melanoma, mama u otros tumores en tejidos de cabeza y cuello. Estos ejemplos se dan con propósitos ilustrativos, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos enumerados e incluyen otras indicaciones conocidas por los especialistas.

En un ejemplo de modo de realización preferido de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han descubierto que la inyección intratumoral de una solución de medicamento que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1-10% peso/volumen en ratones que presentan tumores de varios tipos tales como melanomas metastáticos resistentes a radiación, seguido de irradiación de tales tumores con rayos-X, rayos gamma, u otra radiación ionizante, conduce a erradicación substancial o completa por fototerapia de alta energía de tales tumores. La presente invención, sin embargo, no queda limitada a este modo de realización ya que se pueden también utilizar otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados aquí descritos tienen aplicaciones similares a las indicaciones específicas aquí descritas y para varias otras indicaciones similares, que incluyen las relacionadas a tratamiento terapéutico o cosmético de cabeza y cuello de humanos y animales y se incluyen dentro de la presente invención.

8. Métodos y uso médico del medicamento objeto para tratamiento fototerapéutico de alta energía de estados que afectan a los sistemas endocrino y linforeticular y órganos relacionados

Los autores de la invención han descubierto que los medicamentos intracorpóreos aquí descritos son ampliamente aplicables al tratamiento fototerapéutico de alta energía de diversos estados que afectan a los sistemas endocrino y linforeticular y órganos relacionados de humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando modos de administración intracorpórea convencionales, directa o indirectamente, o substancialmente proximal, a tejidos que han de tratarse, que incluyen los de la glándula tiroidea, el tálamo e hipotálamo, la glándula pituitaria, nódulos linfáticos y sistema linforeticular. Estos modos de administración proporcionan un suministro directo del medicamento, o substancialmente proximal, a los tejidos que se van a tratar.

Indicaciones ejemplo incluyen el tratamiento para hiperplasia, displasia y neoplasia, cáncer, inflamación e infección del tiroides, tálamo e hipotálamo, glándula pituitaria, nódulos linfáticos y sistema linforeticular, que incluyen enfermedad de Graves y tumores metastáticos, tales como metástasis de melanoma, mama u otros tumores para tejidos de sistemas endocrino y linforeticular y órganos relacionados. Estos ejemplos se dan con propósitos ilustrativos, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos enumerados e incluye otras indicaciones conocidas por los especialistas.

En un ejemplo de un modo de realización preferido de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han descubierto que la inyección intratumoral de una solución de medicamento que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1-10% peso/volumen en ratones y otros animales que presentan tumores de varios tipos, seguido de irradiación de tales tumores con rayos-X, rayos gamma, u otra radiación ionizante, conduce a erradicación substancial o completa con fototerapia de alta energía de tales tumores. La presente invención,

sin embargo, no queda limitada a este modo de realización preferido, ya que se pueden emplear también otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas aquí descritas, y para diversas otras indicaciones similares, que incluyen las relacionadas con el tratamiento terapéutico de los sistemas endocrino y linforeticular y órganos relacionados de humanos y animales y se incluyen dentro de la presente invención.

9. *Métodos y uso médico del medicamento objeto para el tratamiento fototerapéutico de alta energía de condiciones que afectan a varios otros tejidos, tales como tejidos conjuntivos y varias superficies de tejidos expuestos durante una cirugía*

Los autores de la presente invención han descubierto que los medicamentos intracorpóreos aquí descritos son ampliamente aplicables a tratamiento fototerapéutico de alta energía mejorado de varios estados que afectan a diversos otros tejidos internos o externos de humanos y animales, tales como tejidos conjuntivos y varias superficies de tejidos expuestos durante la cirugía. El medicamento se puede aplicar, utilizando modos de administración intracorpórea convencional, directa o indirectamente, o substancialmente proximal a los tejidos que se van a tratar, incluyendo las superficies de tejidos expuestos durante la cirugía, que incluye cirugía endoscópica u otros procedimientos endoscópicos. Estos modos de aplicación proporcionan el suministro directo del medicamento al tejido que se va a tratar o substancialmente proximal a él, o suministro sistémico del medicamento al tejido que se va a tratar, o substancialmente proximal a él.

Entre las indicaciones ejemplo se incluyen: tratamiento para: inflamación de articulaciones, tales como artritis; lechos de tumor resectados de tumores torácicos, abdominales y otros; tumores metastáticos tales como metástasis de tumores de mama a la piel; tumores o infecciones de la pleura, peritoneo o pericardio, tumores metastáticos, tales como metástasis de melanoma, mama u otros tumores a tejidos conjuntivos y varias superficies de tejidos expuestos durante la cirugía, y varias otras indicaciones similares. Estos ejemplos se dan con propósitos ilustrativos, ya que la presente invención no queda limitada a los ejemplos enumerados e incluye otras indicaciones conocidas de los especialistas.

En un ejemplo de modo de realización preferido de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han descubierto que la inyección intratumoral de una solución de medicamento que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1-10% peso/volumen a ratones y otros animales que presentan tumores de diverso tipo, seguido de irradiación de tales tumores con rayos X, rayos gamma u otra radiación ionizante, conduce a erradicación substancial o completa de tales tumores por fototerapia de alta energía. La presente invención, sin embargo, no queda limitada a este modo de realización preferido, ya que se pueden utilizar también otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de xantenos halogenados como los descritos tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas aquí descritas, y para varias otras indicaciones similares, que incluyen las relacionadas con tratamiento terapéutico o cosmético de estados que afectan a otros varios tejidos de humanos y animales, tales como tejido conjuntivo y varias superficies de tejidos expuestas durante la cirugía, y se incluyen dentro de la invención.

10. *Métodos y uso médico del medicamento objeto para tratamiento fototerapéutico de alta energía de estados relacionados con infección microbiana, vírica, fúngica o parasitaria*

Los autores de la presente invención han descubierto que los medicamentos intracorpóreos aquí descritos son ampliamente aplicables al tratamiento fototerapéutico de alta energía mejorado de varios estados relacionados con infección microbiana, vírica, fúngica o parasitaria de humanos y animales. El medicamento se puede aplicar utilizando modos de administración intracorpórea convencionales, directa o indirectamente a los tejidos que se tratan o substancialmente proximal, incluyendo las superficies de tejidos expuestas durante la cirugía, que incluye la cirugía endoscópica u otros procedimientos endoscópicos. Estos modos de administración proporcionan el suministro directo de medicamento al tejido a tratar, o substancialmente proximal a él.

Las indicaciones ejemplo incluyen el tratamiento para infección bacteriana e infección bacteriana resistente a antibióticos, que incluyen las causadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas, estreptomicetos, actinomicetos, estafilococos, estreptococos, pseudomonas, *Escherichia coli*, micobacterias y otros; infección causada por hongos filamentosos y hongos no filamentosos como *Cryptosporidium*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Blastomices*, *Candida* y otros, infección parasitaria causada por amebas (incluyendo las utilizadas en la lisis y destrucción en quistes améebicos), *Trichinella*, *Dirofilaria* (lombrices del corazón en perros) y diversas otras indicaciones substancialmente similares. Estos ejemplos se dan con propósitos ilustrativos y no limitativos de la presente invención ya que la presente invención incluye otras indicaciones conocidas por los especialistas.

En un ejemplo de modos de realización preferidos de este método de tratamiento o uso médico, los autores de la presente invención han descubierto que la aplicación de una solución acuosa que contiene Rosa Bengala a una concentración de aproximadamente 1 a 10 micromolar a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, varias otras bacterias gram positivas y gram negativas, y varias levaduras, dan por resultado la acumulación de tal Rosa Bengala en dicho organismo; la subsiguiente irradiación conduce a una erradicación substancial o completa de tales microbios. La presente invención, sin embargo, no queda limitada a este modo de realización preferido ya que pueden utilizarse también otros medicamentos aquí descritos. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados aquí descritos tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas aquí descritas, y para varias otras indicaciones similares, que incluyen las relacionadas con el tratamiento terapéutico y cosmético de infección viral, fúngica o parasitaria de humanos y animales y se incluyen dentro de la presente invención.

TABLA 1

Propiedades químicas y físicas de algunos xantenos halogenados que sirven de ejemplo

Compuesto	Substitución					Peso molecular (Mw) 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
Eosina B	NO ₂	Br	H	Na	Na	624
Eosina Y	Br	Br	H	Na	Na	692
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 Bengala	I	I	Cl	Na	Na	1018
Sal de litio de Rosa Bengala	I	I	Cl	Li	Li	986
Derivado I de Rosa Bengala	I	I	Cl	C ₂ H ₅	(C ₂ H ₄) ₃ NH	1100
Derivado II de Rosa Bengala	I	I	Cl	(C ₂ H ₅) ₂ NH	(C ₂ H ₄) ₃ NH	1166
4.5.6.7-tetrabromoeritrosina	I	I	Br	Na	Na	1195

TABLA 2

Coefficientes de reparto para varios xantenos halogenados; K_p es la relación de concentraciones de equilibrio de agente en una fase lipófila (n-octanol) en contacto con una fase acuosa (solución salina)

Agente	K _p
Floxina B	1,1
Eritrosina B	1,9
Rosa Bengala	11,5

Esta descripción se ha dado con propósito ilustrativo solamente y no ha de ser considerada limitativa de la invención de esta solicitud, la cual se define en las reivindicaciones dadas a continuación.

Lo reivindicado como nuevo y deseado para protección por las cartas de patentes está señalado en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un medicamento para aplicación intracorpórea, comprendiendo el medicamento al menos un xanteno halogenado como componente activo primario en solución acuosa, donde el citado xanteno halogenado está presente a una concentración superior a 0,001% a menos de 20% y, donde el citado medicamento es adecuado para utilizarlo en tratamiento fototerapéutico de alta energía de tejido de ser humano y de animal, utilizando radiación ionizante aplicada que tiene una energía superior a 1 KeV y menos de 1000 MeV.
- 10 2. El medicamento según la reivindicación 1 donde el citado xanteno halogenado incluye al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en fluoresceína; 4',5'-diclorofluoresceína; 2'.7'-diclorofluoresceína; 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína; 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína; dibromo-fluoresceína, disolvente Rojo 72; diiodofluoresceína; etil eosina; eritrosina B; floxina B; Rosa Bengala; 4,5,6,7-terabromoeritrosina; mono-, di-, o tri-bromoeritrosina; mono-, di-o tri-cloroeritrosina; mono-, di-, o tri-fluoroeritrosina; 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína; 2',4,5,6,7,7'-hexa-fluorofluoresceína; y 4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína.
- 15 3. El medicamento según la reivindicación 2 donde la citada síntesis de xanteno halogenado comprende Rosa Bengala.
- 20 4. El medicamento según la reivindicación 2 donde el citado xanteno halogenado comprende 4,5,6,7-terabromoeritrosina.
5. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además al menos una fracción de inserción acoplada al citado xanteno halogenado.
- 25 6. El medicamento según la reivindicación 5 donde la citada fracción de inserción se selecciona del grupo consistente en ácido desoxiribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores de hidratos de carbono, agentes que forman complejo con hidratos de carbono, receptores de lípidos, agentes que forman complejo con lípidos, receptores de proteínas, agentes que forman complejo con proteínas, agentes quelantes, vehículos encapsulantes, hidrocarburos alifáticos de cadena corta, hidrocarburos alifáticos de cadena larga, hidrocarburos aromáticos, aldehidos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos, azidas, fracciones hidrófilas y fracciones hidrófobas.
- 30 7. El medicamento según cualquier reivindicación precedente donde el citado xanteno halogenado está en un vehículo de administración que incluye un auxiliar seleccionado del grupo que consiste en cargas formadoras, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, agentes tampón, electrolitos, agentes de penetración en tejidos y agentes reblandecedores de tejidos.
- 35 8. El medicamento según cualquier reivindicación precedente donde el citado medicamento es útil para el tratamiento de indicaciones seleccionadas del grupo que consiste en estados que afectan a la piel y órganos relacionados, estados que afectan a la boca y al tracto digestivo y órganos relacionados, estados que afectan a los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados, estados que afectan al tracto respiratorio y órganos relacionados, estados que afectan al sistema circulatorio y órganos relacionados, estados que afectan a la cabeza y cuello, estados que afectan a los sistemas endocrino y linfocítico y órganos relacionados, estados que afectan a tejidos conjuntivos, estados que afectan a superficies de tejidos expuestas durante la cirugía, y estados relacionados a infección microbiana, vírica, fúngica y parasitaria.
- 40 9. El medicamento según cualquier reivindicación precedente donde la citada radiación ionizante es irradiación de rayos-X aplicada.
- 50 10. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde la citada radiación ionizante es irradiación gamma aplicada.
- 55 11. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la administración intracorpórea comprende una vía de administración seleccionada del grupo que consiste en inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, inyección intracranial, inyección intratumoral, inyección intraepitelial, administración transcutánica, administración por el esófago, administración intraabdominal, administración intraapendicular, administración intraarterial, administración intraarticular, administración intrabronquial, administración intrabucal, administración intracapsular, administración intracardiaca, 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 intralamear, administración intralesional, administración intraligamentosa, administración intralingual, administración intramamaria, administración intramedular, administración intrameningea, administración intramiocárdica, administración intranasal, administración intraocular, administración intraoperativa, administración intraoral, administración intraósea, administración intraovárica, administración intrapancreática, administración intraparietal, administración intrapélvica, administración intrapericárdica, administración intraperineal, administración intraperitoneal, administración

intraplacentar, administración intrapleural, administración intrapontina, administración intraprostática, administración intrapulmonar, administración intraaraquidiana, administración intrarectal, administración intrarenal, administración intraescleral, administración intraescrotal, administración intrasegmental, administración intrasellar, administración intraespinal, administración intraesplénica, administración intraesternal, administración intraestromal, administración intrasinovial, administración intratarsal, administración intratesticular, administración intratorácica, administración intratonsilar, administración intratraqueal, administración intratubal, administración intratimpánica, administración intratraureteral, administración intrauretral, administración intrauterina, administración intravaginal, administración intravascular, administración intraventricular, administración intravertebral, administración intravesical, y administración intravítrea.

12. Utilización de un xanteno halogenado en la preparación de un medicamento intracorpóreo acuoso para tratamiento fototerapéutico de alta energía de trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperplasia, displasia y neoplasia cancerosas y pre-cancerosas, tumores epiteliales benignos, tumores epiteliales malignos, lechos de tumor resectado, trastornos proliferativos benignos, trastornos proliferativos malignos, placa vascular, e infección de tejidos de humanos o animales, donde el citado xanteno halogenado está presente a una concentración superior a 0,001% a menos del 20% y utilización de radiación ionizante aplicada que tiene una energía superior a 2 KeV y menos de 1000 MeV.

13. La utilización según la reivindicación 12 donde el medicamento intracorpóreo comprende un medicamento eficaz cuando se administra al tejido humano o de animal o en su proximidad, y el tratamiento fototerapéutico comprende la irradiación del xanteno halogenado con la radiación ionizante aplicada.

14. La utilización según al menos un xanteno halogenado según la reivindicación 12 o reivindicación 13 en la preparación de un medicamento intracorpóreo eficaz contra una enfermedad que puede tratarse por la aplicación de radiación ionizante para activar el xanteno halogenado.

15. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12-14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos que afectan a la piel, la boca y el tracto digestivo, los tractos urinario y reproductor, el tracto respiratorio, el sistema circulatorio, la cabeza y el cuello, los sistemas endocrino y linfático, los tejidos conjuntivos, las superficies de tejidos expuestas durante la cirugía, y la infección microbiana, viral, fúngica y parasitaria.

16. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12-15 donde el citado xanteno halogenado comprende Rosa Bengala.

17. La utilización según las reivindicaciones 12-15 donde el citado xanteno halogenado comprende 4,5,6,7-tetrametoxibromocriptosina.

18. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12-17 donde la citada radiación ionizante es radiación ionizante aplicada por irradiación con rayos-X.

19. La utilización según cualquiera de las radiaciones 12-17 donde la citada radiación ionizante es radiación ionizante aplicada por irradiación con rayos-gamma.

20. La utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12-19 donde el citado medicamento intracorpóreo se formula para administración por una vía seleccionada del grupo que consiste en inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, inyección intracraneal, inyección intratumoral, inyección intraepitelial, administración transcutánea, administración por el esófago, administración intraabdominal, administración intraapendicular, administración intraarterial, administración intraarticular, administración intrabronquial, administración intrabucal, administración intracapsular, administración intracardiaca, 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 intralamelear, administración intralesional, administración intraligamentosa, administración intralingual, administración intramamaria, administración intramedular, administración intrameningea, administración intramiocárdica, administración intranasal, administración intraocular, administración intraoperativa, administración intraoral, administración intraósea, administración intraovárica, administración intrapancreática, administración intraparietal, administración intrapélvica, administración intrapericárdica, administración intraperineal, administración intraperitoneal, administración intraplacentar, administración intrapleural, administración intrapontina, administración intraprostática, administración intrapulmonar, administración intraaraquidiana, administración intrarectal, administración intrarenal, administración intraescleral, administración intraescrotal, administración intrasegmental, administración intrasellar, administración intraespinal, administración intraesplénica, administración intraesternal, administración intraestromal, administración intrasinovial, administración intratarsal, administración intratesticular, administración intratorácica, administración intratonsilar, administración intratraqueal, administración intratubal, administración intratimpánica, administración intratraureteral, administración intrauretral, administración intrauterina, administración intravaginal, administración intravascular, administración intraventricular, administración intravertebral, administración intravesical, y administración intravítrea.

ES 2 283 406 T3

21. Una composición farmacéutica para administración intracorpórea que comprende un xanteno halogenado en solución acuosa donde el citado xanteno halogenado está presente en solución acuosa a una concentración superior a 0,001% a menos del 20% y la citada composición es adecuada para su utilización en el tratamiento fototerapéutico de alta energía utilizando radiación ionizante aplicada que tiene una energía superior a 1 KeV y menos de 1000 MeV.
22. Una composición farmacéutica según la reivindicación 21, composición que está adaptada para obtener un efecto fototerapéutico de alta energía al aplicar una cantidad eficaz de radiación ionizante.
23. La composición farmacéutica según la reivindicación 21 o la reivindicación 22, donde el xanteno halogenado incluye al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 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 Bengala; 4, 5,6,7-tetrabromoeritrosina; mono-di- o tri-bromoeritrosina; mono-, di- o tri-cloroeritrosina; mono-, di- o tri-fluoroeritrosina; 2'.7'-dicloro-4, 5, 6, 7-tetra-fluorofluoresceína; 2',4,5,6,7,7'-hexafluorofluoresceína; y 4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína.
24. La composición farmacéutica según la reivindicación 23 donde el citado xanteno halogenado comprende Rosa Bengala.
25. La composición farmacéutica según la reivindicación 23 donde el citado xanteno halogenado comprende 4,5,6,7-tetrabromoeritocina.
26. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21-25 que comprende además al menos una fracción de inserción copulada al citado xanteno halogenado.
27. La composición farmacéutica según la reivindicación 26 donde la citada fracción de inserción se selecciona del grupo consistente en ácido desoxiribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores de hidratos de carbono, agentes de formación de complejo con hidratos de carbono, receptores de lípidos, agentes de formación de complejo con lípidos, receptores de proteínas, agentes de formación de complejos con proteína, quelantes, vehículos de encapsulación, hidrocarburos alifáticos de cadena corta, hidrocarburos alifáticos de cadena larga, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, aldehidos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos, azidas, fracciones hidrófilas y fracciones hidrófobas.
28. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21-27 donde la citada radiación ionizante es irradiación de rayos-X.
29. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21-27 donde la radiación ionizante aplicada es irradiación gamma.

Fig. 1a

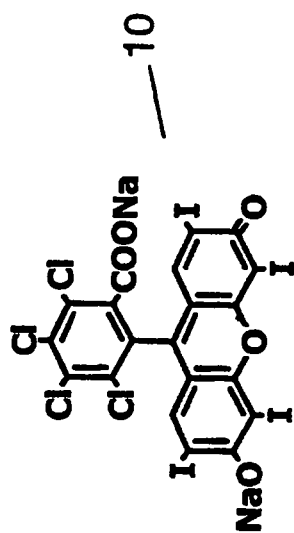


Fig. 1b

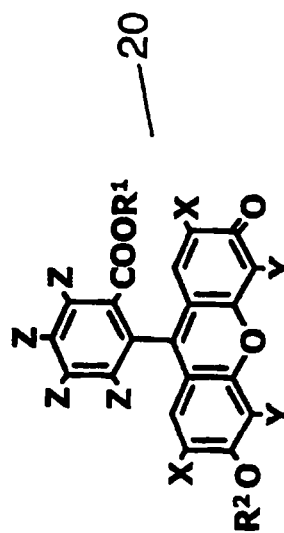


Fig. 2

