

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 948**

51 Int. Cl.:

**A61K 41/00** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

**A61K 47/48** (2006.01)

**C07D 311/82** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08163006 .3**

96 Fecha de presentación: **10.08.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **2020242**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2009**

54

Título: **MEDICAMENTOS TÓPICOS MEJORADOS Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO FOTODINÁMICO DE UNA ENFERMEDAD.**

30

Prioridad:  
**13.08.1999 US 149015 P**  
**09.08.2000 US 635276**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.01.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.01.2012**

73

Titular/es:  
**PROVCTUS PHARMATECH, INC.**  
**7327 OAK RIDGE HIGHWAY**  
**KNOXVILLE, TN 37931, US**

72

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

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 371 948 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).

## DESCRIPCION

Medicamentos tópicos mejorados y métodos para el tratamiento fotodinámico de una enfermedad

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a ciertos medicamentos fotodinámicos aplicables por vía tópica y a sus usos en el tratamiento de tejido humano o animal usando terapia fotodinámica (PDT).

10 La PDT se desarrolló originalmente para tratar cáncer y otras enfermedades con la promesa de limitar la invasividad de la intervención terapéutica y rebajar el potencial daño colateral a tejido normal, no afectado por la enfermedad. En su forma más sencilla, la PDT es la combinación de un agente fotosensible con formas especiales de iluminación para producir una respuesta terapéutica en algunos tejidos, tales como un tumor. El agente alcanza un estado activo excitado cuando absorbe uno o más fotones y a continuación es o se vuelve eficaz. Los elementos clave de un régimen de PDT exitoso incluyen aplicación selectiva o captación selectiva de un agente fotosensible en el tejido afectado y aplicación específica de sitio de la luz activadora. Los agentes de PDT típicamente se aplican de forma sistémica (por ejemplo, mediante inyección intravenosa o administración oral) o mediante administración tópica localizada directamente a tejidos afectados (por ejemplo, mediante cremas tópicas, pomadas o pulverizadores). Posterior a la administración del agente (típicamente de 30 minutos a 72 horas después), una luz activadora se aplica al sitio de la enfermedad, activando localmente al agente, y destruyendo el tejido afectado. La luz se aplica típicamente mediante iluminación directa del sitio, o mediante el suministro de energía lumínica a ubicaciones internas usando un catéter de fibra óptica o un dispositivo similar.

25 La mayoría de los actuales regímenes de PDT se basan en la aplicación sistémica de agentes a base de porfirina o la aplicación tópica o sistémica de agentes a base de psoraleno. Los ejemplos de agentes a base de porfirina incluyen porfimer sódico (PHOTOFRIN®), derivado de hematoporfirina (HPD), derivado de benzoporfirina (BPD), Lutex, BOPP, ácido 5-aminolevulínico (ALA) y SnET<sub>2</sub>. El PHOTOFRIN® es uno de los pocos agentes que actualmente cuenta con la licencia de la FDA estadounidense. Los agentes a base de porfirina generalmente se obtienen a partir de complejas mezclas de materiales naturales o preparados de forma sintética, y pueden contener componentes que son lipófilos. Como posible resultado de esta lipofilia, los agentes a base de porfirina han mostrado una ligera tendencia a acumularse de forma preferente en algunos tumores y otros tejidos afectados. Sin embargo, la dirección de dichos agentes hacia tejido afectado sigue siendo inaceptablemente baja en comparación con la captación en tejido normal (es decir, como máximo 2-10 veces mayor captación en tejido afectado con respecto al tejido normal). Los psoralenos, tales como 8-MOP, 5-MOP, trioxsaleno y AMT, son intercaladores de ácido nucleico que funcionan alternado la fisiología celular. Esta intercalación parece ser relativamente indiscriminada en términos de tipo de tejido y, como resultado, estos agentes también muestran una mínima especificidad por el tejido afectado. Por lo tanto, los actuales agentes no han conseguido mostrar la suficiente especificidad, y pueden mostrar desventajas adicionales, incluyendo fotosensibilidad sistémica o localizada persistente, toxicidad sistémica o localizada y un coste del tratamiento inaceptable (debido al alto coste del agente o a requisitos de dosificación excesivos).

45 Las inherentes desventajas de diversos agentes de PDT actuales y medicamentos que contienen dichos agentes han hecho que los tratamientos a base de PDT aceptables de diversas afecciones humanas y animales sean difíciles o imposibles. Estas desventajas son particularmente graves en el caso de indicaciones que afectan a tejidos de la superficie externa o interna o cercanos a la superficie, donde sería deseable tener medicamentos adecuados para un tratamiento localizado y selectivo de los tejidos deseados. Dichas indicaciones incluyen diversas afecciones que afectan a la piel y los órganos relacionados, la boca y el tracto digestivo y órganos relacionados, los tractos reproductor y urinario y órganos relacionados, el tracto respiratorio y órganos relacionados, así como diversas superficies tisulares más, tales como superficies tisulares expuestas durante cirugía.

50 El documento US 5.556.992 describe nuevos derivados de rodamina para terapia fotodinámica de cáncer y purgas *in vitro* de leucemias.

55 El documento US 5.773.460 describe derivados de rodamina para terapia fotodinámica de cáncer y purgas *in vitro* de las leucemias.

El documento US 5.780.052 describe composiciones y métodos útiles para inhibir la muerte celular y para suministrar un agente al interior de una célula.

60 El documento US 5.576.013 se refiere al tratamiento de tejidos vasculares y neoplásicos.

El documento US 4.973.848 describe un aparato láser para análisis y tratamiento concurrentes.

El documento EP0175617 describe conjugados de agente terapéutico y anticuerpo.

65 El documento Valenzano et al., (Photochemistry and Photobiology, Oxford, Vol. 35, Nº 3, 1 de enero de 1982,

páginas 343 a 350; XP009066724) describe la eficacia relativa de fluoresceínas halogenadas para fotohemólisis.

El documento WO90/13296 describe terapia antiviral usando colorantes de tiazina y xanteno.

- 5 El documento WO93/21992 describe un método de desinfección o esterilización de tejidos de la cavidad bucal o una herida o lesión en la cavidad bucal, que comprende aplicar un compuesto fotosensibilizador a dichos tejidos, herida o lesión e irradiar dichos tejidos, herida o lesión con luz láser.

El documento XP002497501 describe el tratamiento de psoriasis con radiación ultravioleta.

- 10 El documento Joshi et al., (Journal of Investigative Dermatology, Vol. 82, Nº 1, 1 de enero de 1984, páginas 67 a 73; XP008062929) describe el papel de especies de oxígeno activo inducidas por alquitrán de hulla en bruto y sus ingredientes usados en fotoquimioterapia de enfermedades cutáneas.

- 15 El documento WO00/07515 describe un método mejorado para el tratamiento tópico dirigido de una enfermedad.

El documento WO00/25665 describe un método para una formación de imágenes y terapia fotodinámica mejoradas.

El documento WO00/37927 describe agentes fototerapéuticos de alta energía.

- 20 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos medicamentos, usos médicos para dichos medicamentos basados en la aplicación dirigida de dichos medicamentos, dando como resultado de este modo una mayor eficacia y seguridad y un coste de tratamiento reducido.

## 25 **Resumen de la invención**

La presente invención proporciona el uso de al menos un xanteno halogenado para la fabricación de un medicamento para aplicación tópica, para el tratamiento fotodinámico de enfermedades seleccionadas entre psoriasis, psoriasis pustular, dermatitis atópica, enfermedad eccematosa y reacción eccematosa;

- 30 disolviéndose dicho xanteno halogenado en un vehículo de administración, incluyendo dicho vehículo de administración uno o más adyuvantes seleccionados entre adyuvantes formadores, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, tampones, electrolitos, agentes de penetración en el tejido y agentes ablandadores de tejidos;

- 35 en el que dicho xanteno halogenado se selecciona entre el grupo constituido por 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina y Mono-, Di- o Tribromoeritrosina;

siempre que dicho xanteno halogenado esté presente a una concentración de más de aproximadamente el 0,001% a menos de aproximadamente el 20%; y

en el que dicho tratamiento fotodinámico comprende la activación empleando una luz que tiene una longitud de onda de entre aproximadamente 500 nm y 60 nm.

- 40 La presente invención se refiere, por lo tanto, a nuevos medicamentos fotodinámicos aplicables por vía tópica y a algunos usos médicos de dichos medicamentos fotodinámicos para el tratamiento de tejido humano o animal, en los que un componente activo principal de dichos medicamentos es un xanteno halogenado,

- 45 Los xantenos halogenados constituyen una familia de potentes fotosensibilizadores que se vuelven fotoactivados cuando son iluminados con longitudes de onda visibles de luz. Dichos medicamentos también pueden denominarse composiciones o agentes farmacéuticos.

- 50 Los inventores de la presente invención han descubierto que dichos medicamentos son útiles para el tratamiento de diversas afecciones que afectan a la piel.

Estos medicamentos se aplican en diversas formulaciones incluyendo vehículos de administración líquidos, semisólidos o en aerosol. La fotoactivación de ingredientes fotoactivos en dichos medicamentos produce una respuesta médica deseable, tal como la destrucción de la infección microbiana, la reducción o eliminación de irritación del tejido, la reducción o eliminación de tejido hiperproliferativo, la reducción o eliminación de tejido canceroso o precanceroso, la reducción o eliminación de depósitos de lipocitos o lípidos superficiales o subsuperficiales, y muchas otras indicaciones similares.

- 60 En una realización preferida, dichos medicamentos se usan para el tratamiento de diversas afecciones que afectan a la piel.

En otra realización preferida, dichos medicamentos se usan para el tratamiento de diversas afecciones relacionadas con una infección microbiana o parasitaria.

- 65 En otra realización preferida, dichos medicamentos se producen en diversas formulaciones, incluyendo vehículos de administración líquidos, semisólidos o en aerosol.

**Breve descripción de los dibujos**

Al describir las realizaciones preferidas, se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 5           La figura 1 (a) muestra la estructura química generalizada de los xantenos halogenados.  
               La figura 1(b) muestra la estructura química de Rosa de Bengala.  
               La figura 2 muestra espectros de absorbanza ejemplares de varios xantenos halogenados.

**Descripción detallada de las realización preferidas actualmente**

10           La presente invención se refiere a nuevos medicamentos fotodinámicos aplicables por vía tópica y a ciertos usos médicos de dichos medicamentos fotodinámicos para el tratamiento de tejido humano o animal, en los que un componente activo principal de dichos medicamentos es un xanteno halogenado. Dichos xantenos halogenados que se describen a continuación son capaces de mostrar un efecto fotodinámico deseable cuando se aplican a, o se administran de otro modo a, ciertos tejidos humanos o animales, y experimentan activación fotodinámica en dichos tejidos cuando son iluminados con luz visible, y en particular verde. Estos efectos deseables incluyen la reducción o eliminación de una enfermedad u otras afecciones no deseables, incluyendo la erradicación de tumores cancerosos o pre-cancerosos y agentes infecciosos, y son aplicables a diversas afecciones que afectan a la piel.

15           En una realización preferida, dichos medicamentos se producen en diversas formulaciones incluyendo vehículos de administración líquidos, semisólidos o en aerosol.

**1. Propiedades de los componentes fotoactivos preferidos y formulaciones de medicamentos.**

20           Los solicitantes han descubierto que cierta clase de agentes fotoactivos son ampliamente aplicables para producir medicamentos aplicables por vía tópica para el tratamiento de ciertos tejidos humanos y animales. Estos agentes fotoactivos se denominan xantenos halogenados y se ilustran en la figura 1a, donde los símbolos X, Y y Z representan diversos elementos presentes en las posiciones designadas, y los símbolos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan diversas funcionalidades presentes en las posiciones designadas.

25           Las propiedades químicas y físicas seleccionadas (tales como los constituyentes químicos en las posiciones X, Y y Z y las funcionalidades R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el peso molecular y características fotoquímicas) de xantenos halogenados representativos se resumen en la Tabla 1 adjunta. Las propiedades generales de esta clase de agentes se describen con más detalle en los documentos USSN 09/130.041, presentado el 6 de agosto de 1998, USSN 09/184.388, presentado el 2 de noviembre de 1998 y USSN 09/216.787 presentado el 21 de diciembre de 1998.

30           En general, los xantenos halogenados se caracterizan por una baja citotoxicidad en la oscuridad (toxicidad para las células o tejidos en ausencia de fotoactivación), alta toxicidad en luz (toxicidad para las células o tejidos durante la fotoactivación) y propiedades químicas y fotoquímicas que no resultan sustancialmente afectadas por el entorno químico local o la unión de derivados funcionales en las posiciones R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>. Esto hace a dichos agentes químicos, y en particular a medicamentos formulados a partir de dichos agentes, excelentes agentes de PDT para el tratamiento de tejidos humanos y animales. De acuerdo con la presente invención, se produce un medicamento aplicable por vía tópica que contiene, como ingrediente activo a una concentración de más de aproximadamente el 0,001% a menos de aproximadamente el 20%, al menos un xanteno halogenado.

35           Los xantenos halogenados usados en la presente invención se seleccionan entre uno o más de: 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina; Mono-, Di- o Tribromoeritrosina.

40           Además, como se demuestra mediante los datos mostrados en la Tabla 1 y en la figura 2, queda claro que los xantenos halogenados comparten propiedades espectroscópicas comunes, incluyendo una alta sección transversal de un único fotón que se extiende de aproximadamente 500 nm a 600 nm. Estas propiedades son sustancialmente invariables independientemente del estado de derivatización (por ejemplo, en las posiciones R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>) o del entorno químico o biológico. Esta característica facilita la fotoactivación con fuentes de luz visible disponibles habitualmente, tales como láseres o lámparas de onda continua o pulsadas, que funcionan en la banda de aproximadamente 500 nm a 600 nm, y esquivan la necesidad de cambiar de forma sustancial las fuentes si el componente fotoactivo específico del medicamento varía o se modifica, como se describe en este documento. Además, los inventores de la presente invención han demostrado que los xantenos halogenados son capaces de activarse usando excitación no lineal multifotónica en ciertas condiciones cuando se usa luz en la banda del infrarrojo cercano de aproximadamente 700 nm a 1200 nm (usando métodos, tales como por ejemplo, los enseñados en los documentos USSN 08/989.231, presentado el 11 de diciembre de 1997 y USSN 09/096.832 presentado el 12 de junio de 1998). Dichos métodos de excitación proporcionan utilidad adicional en la activación de medicamentos formulados a partir de dichos agentes tales como, por ejemplo, cuando es deseable aumentar la profundidad de la fotoactivación hasta posiciones sustancialmente por debajo de una superficie tisular expuesta.

45           Como ejemplo de estas propiedades químicas, bioquímicas y físicas deseables, los inventores han descubierto que el xanteno halogenado prototípico, Rosa de Bengala, se acumulará preferiblemente en (es decir, se dirigirá a)

algunos tumores y otros tejidos afectados y patógenos, tiene una toxicidad en oscuridad despreciable, una alta toxicidad en luz cuando es iluminado con luz visible, un coste relativamente bajo y la capacidad de ser eliminado rápidamente del cuerpo.

5 Además, los inventores han descubierto que la facilidad con la cual los xantenos halogenados se dirigen a tejidos específicos u otros sitios puede optimizarse adicionalmente mediante la unión de derivados funcionales específicos en las posiciones  $R^1$  y  $R^2$ , para cambiar la distribución química o la actividad biológica del agente. Por ejemplo, la unión de un resto de dirección o más en las posiciones  $R^1$  o  $R^2$  puede usarse para mejorar la dirección a tejidos específicos, tales como tejidos tumorales cancerosos o sitios de infección localizada. Un ejemplo de esto es la esterificación en la posición  $R^1$  con un alcohol alifático corto, tal como n-hexanol, para producir un agente derivatizado que muestra una mejor distribución en tejidos tumorales ricos en lípidos.

15 Es, por lo tanto, una realización preferida adicional que al menos uno de los ingredientes activos del al menos un xanteno halogenado incluya al menos un resto de dirección seleccionado entre un grupo que incluye ADN, ARN, aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores o agentes complejantes de carbohidratos, receptores o agentes complejantes de lípidos, receptores o agentes complejantes de proteínas, quelantes, vehículos encapsulantes, hidrocarburos alifáticos o aromáticos de cadena corta o larga, incluyendo aquellos que contienen aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos, azidas u otros restos hidrófilos o hidrófobos. Un ejemplo adicional de esta realización es la derivatización de Rosa de Bengala con un lípido (en la posición  $R^1$ , mediante esterificación), para aumentar la lipofilia de Rosa de Bengala, y modificar de este modo sus propiedades de dirección en un paciente.

25 Dado que los xantenos halogenados y sus derivados son, en general, sólidos en su forma pura, se prefiere que, para la administración apropiada a los tejidos deseados, dichos agentes estén formulados en vehículos de administración apropiados. Los enfoques para dicha formulación serán conocidos generalmente por los especialistas en la técnica. Específicamente, dichas formulaciones se prefieren para facilitar el contacto del agente con, y la administración a, tejidos deseados a tratar.

30 Es, por lo tanto, una realización preferida adicional de la presente invención que al menos un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado se formule como un medicamento en una forma aplicable por vía tópica, tal como en un vehículo de administración líquido, semisólido, sólido o en aerosol, incluyendo suspensiones acuosas, no acuosas o nanoparticuladas, soluciones, cremas, pomadas, geles, jarabes, supositorios o pulverizadores de microgotas. El al menos un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado se disuelve en dicho vehículo de administración, en el que este vehículo puede incluir, además del al menos un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado, diversos adyuvantes formadores, estabilizantes, emulsionantes o dispersantes, conservantes, tampones, electrolitos, y agentes de penetración o ablandamiento de tejidos. Dichos componentes del vehículo de administración pueden estar presentes como el componente principal (en peso o volumen) del medicamento, o como un componente secundario que desempeña el papel de un adyuvante en la administración del agente.

40 Por ejemplo, los adyuvantes formadores apropiados incluyen celulosa y derivados de celulosa, tales como almidón y alginatos.

45 Los ejemplos de estabilizantes, emulsionantes o dispersantes apropiados incluyen liposomas, nanoparticulados y nanodispersiones, microparticulados y microdispersiones, así como diversos lípidos, detergentes y otros tensioactivos.

Los ejemplos de conservantes apropiados incluyen cloruro de benzalconio, timerosal y urea.

50 Los ejemplos de tampones apropiados incluyen sales de fosfato monobásicas o dibásicas, sales de citrato, sales de bicarbonato y etanolamina.

Los ejemplos de electrolitos apropiados incluyen cloruros, fosfatos y nitratos de sodio, potasio, calcio y magnesio.

55 Los ejemplos de agentes de penetración, ablandamiento o solvatación de tejidos y adyuvantes apropiados incluyen:

- diversos sulfóxidos, tales como DMSO y decilmetilsulfóxido;
- diversos alcoholes alifáticos y grasos, tales como etanol, propanol, hexanol, octanol, alcohol bencílico, alcohol decílico, alcohol laurílico y alcohol estearílico;
- diversos 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 isoesteárico;
- diversos ésteres de ácidos grasos alifáticos y alquílicos, incluyendo 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 polioles, tales como propilenglicol, polietilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol y hexanotriol;
- diversas amidas, tales como urea, dimetilacetamida, dietitoluamida, dimetilformamida, dimetiloctamida, dimetildecamida; urea cíclica biodegradable, tales como 1-alquil-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-metoxicarbonil-2-pirrolidona, 1-metil-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, 1-lauril-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, N-ciclohexilpirrolidona, N-dimetilaminopropilpirrolidona, N-cocoalquilpirrolidona, N-seboalquilpirrolidona; derivados de pirrolidona biodegradables, tales como ésteres de ácidos grasos de N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona; amidas cíclicas, tales como 1-dodecilazacicloheptan-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-geranilazaciclohexan-2-ona, 1-geranilazaciclohexano-2-ona, 1-farnesilazaciclohexano-2-ona; hexametilénlauramida y sus derivados; y dietanolamina y trietanolamina;
- diversos tensioactivos, tales como tensioactivos aniónicos, incluyendo laurato sódico y lauril sulfato sódico; tensioactivos catiónicos, incluyendo bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, cloruro de octadeciltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio; tensioactivos no iónicos, tales 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, tales como colato sódico, sales de sodio de ácidos taurocólico, glicólico, desoxicólico; lecitina;
- diversos terpenos, incluyendo hidrocarburos, tales como D-limoneno,  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -careno; diversos alcoholes terpénicos, incluyendo  $\alpha$ -Terpineol, terpinen-4-ol, carvol; diversas cetonas terpénicas, incluyendo carvona, pulegona, piperitona, mentona; diversos óxidos terpénicos, incluyendo óxido de ciclohexano, óxido de limoneno, óxido de  $\alpha$ -pineno, óxido de ciclopenteno, 1,8-cineola; diversos aceites terpénicos, incluyendo flor de cananga (Ylang-ylang), anís, quenopodio, eucalipto;
- diversas alcanonas, tales como N-heptano, N-octano, N-nonano, N-decano, N-undecano, N-dodecano, N-tridecano, N-tetradecano, N-hexadecano;
- diversos ácidos orgánicos, tales como ácido salicílico y salicilitos (incluyendo sus derivados de metil-, etil- y propilglicol), ácido cítrico y succínico.

Además de los ejemplos mencionados en este documento, otras formulaciones aplicables por vía tópica familiares para los especialistas en la técnica, incluyendo diversas combinaciones simples o complejas de vehículos y adyuvantes, serán útiles para mejorar la administración del componente fotoactivo del medicamento a tejidos diana.

Antecedentes sobre dichos vehículos y adyuvantes pueden encontrarse, por ejemplo, en los documentos: E.W. Smith y H.I. Maibach, "Percutaneous Penetration Enhancers: The Fundamentals"; S.C. Chattaraj y R.B. Walker, "Penetration Enhancer Classification" y B.J. Aungst, "Fatty Acids as Skin Permeation Enhancers"; en E. W. Smith y H.I. Maibach (eds), Percutaneous Penetration Enhancers, CRC Press, Boca Raton, 1995.

Además, las formulaciones de medicamento aplicables por vía tópica apropiadas pueden incorporar, por ejemplo, diversos vehículos de administración complejos, incluyendo diversos vehículos comerciales, tales como los disponibles de Paddock Laboratories, incluyendo *Dermabase*®, *Hydrocream*, *Aquabase*, *Liquaderm-A*, *Liqua-Gel*, *Ora-Plus*®, *Ora-Sweet*® y *Ora-Sweet SF*, *Suspendol-S*, *Fattibase* y *Polybase*, así como diversos vehículos patentados, tales como propilenglicol con uno o más agentes de administración adyuvantes, para mejorar la administración del al menos un xanteno halogenado o derivado de xanteno halogenado a tejidos deseados a tratar. En la Tabla 2 se proporciona una comparación de las propiedades de administración para varias formulaciones ejemplares, que muestra que tanto la cantidad de ingrediente activo administrado a diversos tejidos como la profundidad de dicha administración más allá del punto de aplicación pueden controlarse sustancialmente mediante la formulación de medicamento.

## 2. Uso médico comparativo de los medicamentos descritos en este documento para el tratamiento de afecciones que afectan a la piel y órganos relacionados.

Los solicitantes han descubierto que los medicamentos descritos en este documento son ampliamente aplicables al tratamiento mejorado de diversas afecciones que afectan a la piel y órganos relacionados de seres humanos y animales. El medicamento puede aplicarse directamente a, o sustancialmente proximal a, tejidos a tratar, incluyendo aquellos de la piel, las uñas, el cuero cabelludo y la cavidad bucal. Las indicaciones ejemplares incluyen tratamiento para: psoriasis y psoriasis pustular; síndrome de Reiter; úlceras cutáneas, incluyendo dermatitis de estasis, úlceras de estasis, úlceras isquémicas, úlceras en las piernas debidas a anemia de células falciformes, úlceras diabéticas, úlceras inflamatorias; enfermedad eccematosa y reacción eccematosa; diversas ictiosis; dermatitis atópica; arrugas superficiales; reducción de la grasa cerca de la superficie; trastornos proliferativos benignos y malignos, tales como tumores epiteliales benignos y hamartomas; tumores epiteliales premalignos y malignos, incluyendo queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, y queratoacantoma; tumores anexiales benignos y malignos; tumores de células productoras de pigmentos, incluyendo melanoma maligno, lentigos solares, nevus y manchas de color café con leche; sarcomas; linfomas; trastornos vasculares, tales como hemangiomas y

hemangioma plano; infección microbiana, tal como bacteriana, fúngica, por levadura, parasitaria u otras infecciones; verrugas; y acné.

5 En un ejemplo comparativo de este uso médico, los solicitantes han descubierto que la aplicación de una crema o  
 solución que contiene Rosa de Bengala a una concentración de aproximadamente el 0,1% P/V a úlceras en las  
 piernas persistentes, seguida de, después de un periodo de latencia de 0-72 horas, y más preferiblemente 0-1 hora,  
 iluminación con aproximadamente de 10 a 200 J/cm<sup>2</sup> de luz verde continua o pulsada en la banda de 500-600 nm,  
 conduce a la curación sustancial o completa de dichas úlceras de pierna persistentes, con pocos o ningún efecto  
 10 secundario sobre el tejido circundante. La presente invención, sin embargo, no está limitada a esta realización, dado  
 que también pueden usarse otros medicamentos descritos en este documento. Además, otras formulaciones de los  
 xantenos halogenados como se describen en este documento tienen aplicaciones similares para las indicaciones  
 específicas descritas en este documento, y para diversas indicaciones similares más, incluyendo aquellas  
 relacionadas con el tratamiento cosmético o terapéutico de la piel y órganos relacionados de seres humanos y  
 animales.

15 3. Uso médico comparativo de los medicamentos descritos para el tratamiento de afecciones que afectan a la boca y el tracto digestivo y órganos relacionados

20 Los solicitantes han descubierto que los medicamentos descritos en este documento son ampliamente aplicables al  
 tratamiento mejorado de diversas afecciones que afectan a la boca y el tracto digestivo y órganos relacionados de  
 seres humanos y animales. El medicamento puede aplicarse directamente a, o sustancialmente proximal a, tejidos a  
 tratar, incluyendo aquellos de la boca, las encías, la lengua, la laringe, la faringe, el esófago, el estómago, los  
 intestinos y el colon. Las indicaciones ejemplares incluyen tratamiento para: lesiones esofágicas benignas, esófago  
 de Barrett y otra hiperplasia y displasia esofágica, y cáncer de esófago, incluyendo carcinoma de células  
 25 escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma, pseudosarcoma y sarcoma; úlceras gástricas, leiomiomas, pólipos,  
 neoplasias, linfoma y pseudolinfoma, adenocarcinoma, linfoma primario, leiomiosarcoma; cáncer y premalignidades  
 bucales y orofaríngeas, úlceras y lesiones inflamatorias, incluyendo carcinoma de células escamosas, linfoma,  
 queilitis actínica, estomatitis nicotínica, leucoplaquia, eritroplaquia; enfermedad de encías y otras enfermedades  
 periodontales, incluyendo gingivitis; hiperplasia de laringe, displasia y neoplasias; cáncer colorrectal y pólipos.

30 En un ejemplo comparativo de este uso médico, los solicitantes han descubierto que la aplicación de una solución  
 que contiene Rosa de Bengala a una concentración de aproximadamente el 1% P/V en solución salina a tejido  
 esofágico, seguida de, después de un periodo de latencia de 0-72 horas, y más preferiblemente de 0-1 hora,  
 iluminación con aproximadamente de 10 a 200 J/cm<sup>2</sup> de luz verde continua o pulsada en la banda de 500-600 nm,  
 conduce a la erradicación sustancial o completa de tejidos afectados, tales como aquellos presentes en esófago de  
 Barrett, con pocos o ningún efecto secundario sobre el tejido circundante. La presente invención, sin embargo, no  
 35 está limitada a esta realización, dado que también pueden usarse otros medicamentos descritos en este documento.  
 Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados como se describen en este documento tienen  
 aplicaciones similares para las indicaciones específicas descritas en este documento, y para diversas indicaciones  
 similares más, incluyendo aquellas relacionadas con el tratamiento cosmético o terapéutico de la boca y el tracto  
 40 digestivo y órganos relacionados de seres humanos y animales.

45 4. Métodos comparativos y uso médico de los medicamentos descritos en este documento para el tratamiento de afecciones que afectan a los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados.

Los solicitantes han descubierto que los medicamentos descritos en este documento son ampliamente aplicables al  
 tratamiento mejorado de diversas afecciones que afectan a los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados  
 de seres humanos y animales. El medicamento puede aplicarse directamente a, o sustancialmente proximal a,  
 tejidos a tratar, incluyendo aquellos de la uretra, la vejiga, el uréter, los riñones, la vulva, la vagina, el cuello del  
 50 útero, las trompas de Falopio, los ovarios, el pene, los testículos, los conductos deferentes, la próstata y el  
 epidídimo. Las indicaciones ejemplares incluyen tratamiento para: enfermedad del tracto urinario, incluyendo  
 hiperplasia cancerosa y pre-cancerosa, displasia y neoplasias, tumores y otros crecimientos, inflamación, e infección  
 de la vejiga, el uréter, la uretra y el riñón; hiperplasia cancerosa y pre-cancerosa, displasia y neoplasias, tumores y  
 otros crecimientos, inflamación, e infección del cuello del útero, el endometrio, el miometrio, los ovarios, las trompas  
 55 de Falopio, el útero, la vulva y la vagina; hiperplasia cancerosa y pre-cancerosa, displasia y neoplasias, tumores y  
 otros crecimientos, inflamación, e infección de la próstata y los testículos; infecciones del tracto reproductor,  
 incluyendo infección por Tinea cruris, candidiasis, condiloma acuminado, molusco contagioso, herpes simple genital,  
 linfogranuloma venéreo, chancroide, granuloma inguinal, eritrasma; psoriasis; y liquen plano y liquen escleroso.

60 En un ejemplo comparativo de este uso médico, los solicitantes han descubierto que la aplicación de una solución  
 que contiene Rosa de Bengala a una concentración de aproximadamente el 1% P/V al tejido, seguida de, después  
 de un periodo de latencia de 0-72 horas, y más preferiblemente 0-1 hora, iluminación con aproximadamente de 10 a  
 200 J/cm<sup>2</sup> de luz verde continua o pulsada en la banda de 500-600 nm, conduce a la erradicación sustancial o  
 completa de tejidos afectados, tales como aquellos presentes en tumores de vejiga, con pocos o ningún efecto  
 65 secundario sobre el tejido circundante. La presente invención, sin embargo, no está limitada a esta realización, dado  
 que también pueden usarse otros medicamentos descritos en este documento. Además, otras formulaciones de los

xantenos halogenados como se describen en este documento tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas descritas en este documento, y para diversas indicaciones similares más, incluyendo aquellas relacionadas con el tratamiento cosmético o terapéutico de los tractos urinario y reproductor y órganos relacionados de seres humanos y animales.

5 5. Uso médico comparativo de los medicamentos descritos en este documento para el tratamiento de afecciones que afectan al tracto respiratorio y órganos relacionados.

10 Los solicitantes han descubierto que los medicamentos descritos en este documento son ampliamente aplicables al tratamiento mejorado de diversas afecciones que afectan al tracto respiratorio y órganos relacionados de seres humanos y animales. El medicamento puede aplicarse directamente a, o sustancialmente proximal a, tejidos a tratar. Las indicaciones ejemplares incluyen tratamiento para: hiperplasia, displasia y neoplasia, cáncer, inflamación e infección de la cavidad nasal, los senos paranasales, los conductos lacrimales, las trompas de Eustaquio, la nasofaringe, la hipofaringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, el pulmón y los alvéolos.

15 En un ejemplo comparativo de este uso médico, los solicitantes han descubierto que la aplicación de una solución que contiene Rosa de Bengala a una concentración de aproximadamente el 1% P/V al tejido, seguida de, después de un periodo de latencia de 0-72 horas, y más preferiblemente 0-1 hora, iluminación con aproximadamente de 10 a 200 J/cm<sup>2</sup> de luz verde continua o pulsada en la banda de 500-600 nm, conduce a la erradicación sustancial o completa de tejidos afectados, tales como aquellos presentes en tumores traqueales, con pocos o ningún efecto secundario sobre el tejido circundante. La presente invención, sin embargo, no está limitada a esta realización, dado que también pueden usarse otros medicamentos descritos en este documento. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados como se describen en este documento tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas descritas en este documento, y para diversas indicaciones similares más, incluyendo aquellas relacionadas con el tratamiento cosmético o terapéutico del tracto respiratorios y órganos relacionados de seres humanos y animales.

20 6. Uso médico comparativo de los medicamentos descritos en este documento para el tratamiento de afecciones que afectan a diversas superficies tisulares internas o externas más, tales como superficies tisulares expuestas durante cirugía.

30 Los solicitantes han descubierto que los medicamentos descritos en este documento son ampliamente aplicables al tratamiento mejorado de diversas afecciones que afectan a diversas superficies tisulares internas o externas más de seres humanos o animales, tales como superficies tisulares expuestas durante cirugía, incluyendo cirugía endoscópica u otros procedimientos endoscópicos. El medicamento puede aplicarse directamente a, o sustancialmente proximal a, tejidos a tratar. Las indicaciones ejemplares incluyen tratamiento para: inflamación articular, tal como la de artritis; lechos tumorales reseccionados de tumor Intracraneal y otros tumores de cabeza y cuello, torácico o abdominal; tejidos cardiaco y pericárdico y tejidos circulatorios, incluyendo arterias y venas, incluyendo placas e infecciones de dichos tejidos, tales como endocarditis bacteriana; tumores metastáticos, tales como metástasis de tumores de mama a la piel; y diversas indicaciones sustancialmente similares más.

45 En un ejemplo comparativo de este método de tratamiento o uso médico, los solicitantes han descubierto que la aplicación de una solución acuosa que contiene Rosa de Bengala a una concentración de aproximadamente el 10% P/V micromolar a adenocarcinoma de mama y tejidos sarcoideos, seguida de, después de un periodo de latencia de 0-72 horas, y más preferiblemente de 0-1 hora, iluminación con aproximadamente de 10 a 200 J/cm<sup>2</sup> de luz verde continua o pulsada en la banda de 500-600 nm, conduce a la erradicación sustancial o completa de dichos tejidos, con pocos o ningún efecto secundario sobre el tejido circundante. La presente invención, sin embargo, no está limitada a esta realización, dado que también pueden usarse otros medicamentos descritos en este documento. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados como se describen en este documento tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas descritas en este documento, y para diversas indicaciones similares más, incluyendo aquellas relacionadas con el tratamiento cosmético o terapéutico de diversas superficies tisulares internas o externas más de seres humanos o animales, tales como superficies tisulares expuestas durante cirugía.

50 7. Uso médico comparativo de los medicamentos descritos en este documento para el tratamiento de afecciones relacionadas con infección microbiana o parasitaria.

60 Los solicitantes han descubierto que los medicamentos descritos en este documento son ampliamente aplicables al tratamiento mejorado de diversas afecciones relacionadas con infección microbiana o parasitaria de seres humanos o animales, incluyendo aquellas infecciones resistentes a tratamientos convencionales. El medicamento puede aplicarse directamente a, o sustancialmente proximal a, tejidos a tratar. Las indicaciones ejemplares incluyen tratamiento para: infección bacteriana y bacteriana resistente a antibióticos, incluyendo aquellas causadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas, estreptomicetos, actinomicetos, estafilococos, estreptococos, pseudomonas, Escherichia coli, micobacterias y otras; infección causada por hongos filamentosos y hongos no filamentosos como Cryptosporidium, Histoplasma, Aspergillus, Blastomyces, Candida y otros; infección parasitaria causada por Ameba (incluyendo para su uso en la lisis y la destrucción de amebas en quistes améebicos), Trichinella,

Dirofilaria (lombrices del corazón en perros) y otros.

- 5 En un ejemplo comparativo de este uso médico, los solicitantes han descubierto que la aplicación de una solución acuosa que contiene Rosa de Bengala a una concentración de aproximadamente 1 a 10 micromolar o mayor a Staphylococcus aureus, Escherichia coli, diversas bacterias gram positivas y gram negativas más y diversas levaduras resistentes a antibióticos, seguida de, después de un periodo de latencia de 0-72 horas, y más preferiblemente de 0-1 hora, iluminación con aproximadamente de 10 a 200 J/cm<sup>2</sup> de luz verde continua o pulsada en la banda de 500-600 nm, conduce a la erradicación sustancial o completa de dichos microbios, con pocos o ningún efecto secundario sobre el tejido circundante. La presente invención, sin embargo, no está limitada a esta
- 10 realización, dado que también pueden usarse otros medicamentos descritos en este documento. Además, otras formulaciones de los xantenos halogenados como se describen en este documento tienen aplicaciones similares para las indicaciones específicas descritas en este documento, y para diversas indicaciones similares más, incluyendo aquellas relacionadas con el tratamiento cosmético o terapéutico de diversas afecciones más relacionadas con infección microbiana o parasitaria de seres humanos o animales.

Tabla 1. Propiedades químicas, físicas y fotoquímicas de algunos xantenos halogenados ejemplares

Compuesto	Sustitución						PM (g)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)				$\alpha$ (cm <sup>2</sup> ·mol <sup>-1</sup> ·i)	$\phi$ (tripleto)			$\phi$ (oxígeno singlete)		
	x	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>		H <sub>2</sub> O	EtOH	MeOH	H <sub>2</sub> O		EtOH	MeOH	H <sub>2</sub> O	EtOH	MeOH	
Fluoresceína	H	H	H	Na	Na	Na	376	490	499	492	492	$6,4 \times 10^4$	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,09
4',5'-diclorofluoresceína	Cl	H	H	Na	Na	Na	445	502	511				0,04	0,07				
2',7'-diclorofluoresceína	H	Cl	H	Na	Na	Na	445	502	511				0,04	0,07				
4,5,6,7-tetraclorofluoresceína	H	H	Cl	H	H	H	470	515				$2,9 \times 10^4$						
2',4',5',7',T-tetraclorofluoresceína	Cl	Cl	H	Na	Na	Na	514	510	520				0,05	0,05				
Dibromofluoresceína	Br	H	H	Na	Na	Na	534	504	510			$1,4 \times 10^4$	0,32	0,42			0,42	
Solvent Red 72	H	Br	H	H	H	H	490			450		$1,4 \times 10^4$						
Diyodofluoresceína	I	H	H	Na	Na	Na	628	506	513			$5,8 \times 10^4$	0,33	0,48				
Eosina B	NO <sub>2</sub>	Br	H	Na	Na	Na	624	522				$3,9 \times 10^4$						
Eosina Y	Br	Br	H	Na	Na	Na	692	517	523	527		$9,1 \times 10^4$	0,28	0,57			0,39	
Etil eosina	Br	Br	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	K	K	714	532	532			$1,1 \times 10^4$						
Eritrosina B	I	I	H	Na	Na	Na	880	528	532	529		$9,1 \times 10^4$	0,62	0,63			0,62	
Floxina B	Br	Br	Cl	Na	Na	Na	830	541	548	547		$1,0 \times 10^3$	0,40	0,63			0,76	
Rosa de Bengala	I	I	Cl	Na	Na	Na	1018	547	557	556		$1,0 \times 10^5$	0,86	0,75			0,76	
Rosa de Bengala Dilitio	I	I	Cl	Li	Li	Li	986		559									
Rosa de Bengala Amida	I	I	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> NH	(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> NH	1100		563								0,74	
Rosa de Bengala Diamida	I	I	Cl	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> NH	(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> NH	(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> NH	1166		559								0,72	
4,5,6,7-Tetrabromoeritrosina*	I	I	Br	Na	Na	Na	1195											

\* Este compuesto es un ejemplo que está dentro del alcance de las reivindicaciones; los otros compuestos son solamente comparativos.

**Tabla 2.** Eficacia de suministro relativa del ejemplo comparativo de formulaciones de administración transdérmica de un xanteno halogenado; se usa Rosa de Bengala como agente a concentraciones indicadas mediante [RB]. La formulación se aplica a piel murina durante 30 minutos en condiciones oclusivas. La Eficacia Relativa indica una estimación de la cantidad de Rosa de Bengala suministrada al tejido, en base a la medición de fluorescencia en la superficie y en secciones transversales del tejido. La profundidad indica la profundidad relativa de la penetración de Rosa de Bengala: LP = penetración hasta la lámina propia; D+ = penetración hasta la dermis y más allá.

Formulación			Eficacia Relativa	Profundidad
IRBI	Vehículo	Adyuvante		
1%	Agua	NaCl al 09%	ALTA	LP
1%	Propilenglicol	ninguno	BAJA	LP
1%	Propilenglicol	Ácido láurico al 5%	MEDIA-ALTA	LP
1%	Propilenglicol	Ácido oleico al 5%	MEDIA	LP
1%	Propilenglicol	Ácido linoleico al 5%	MEDIA-BAJA	LP
1%	DMSO	ninguno	MUY ALTA	D+
1%	Liquaderm-A	ninguno	BAJA	LP
1%	Liqua-Gel	ninguno	MEDIA-ALTA	LP

10 Esta descripción se ha ofrecido solamente con fines ilustrativos y no pretende limitar la invención de esta solicitud, que se define en las reivindicaciones a continuación.

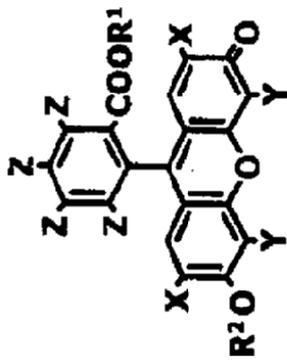
Lo que se reivindica como novedoso y se desea proteger mediante una cédula patente se muestra en las reivindicaciones adjuntas.

15

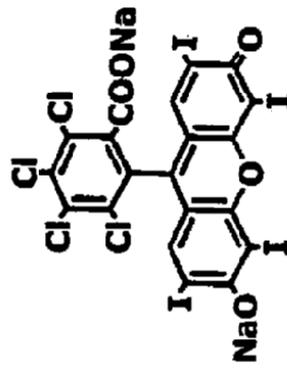
**REIVINDICACIONES**

1. Uso de al menos un xanteno halogenado para la fabricación de un medicamento para aplicación tópica, para el tratamiento fotodinámico de enfermedades seleccionadas entre psoriasis, psoriasis pustular, dermatitis atópica, enfermedad eccematosa y reacción eccematosa;
- 5 disolviéndose dicho xanteno halogenado en un vehículo de administración acuoso, incluyendo dicho vehículo de administración uno o más adyuvantes seleccionados entre adyuvantes formadores, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, tampones, electrolitos, agentes de penetración en el tejido y agentes de ablandamiento del tejido;
- 10 en el que dicho xanteno halogenado se selecciona entre el grupo constituido por 4,5,6,7-Tetrabromoeritrosina y Mono-, Di- o Tribromoeritrosina;
- siempre que dicho xanteno halogenado esté presente en una concentración de más de aproximadamente el 0,001% a menos de aproximadamente el 20%; y
- 15 en el que dicho tratamiento fotodinámico comprende la activación empleando una luz que tiene una longitud de onda de entre aproximadamente 500 nm y 600 nm.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho medicamento comprende además al menos un resto de dirección acoplado a dicho xanteno halogenado.
- 20 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho resto de dirección se selecciona entre ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos ribonucleicos (ARN), aminoácidos, proteínas, ligandos, haptenos, receptores de carbohidratos, agentes complejantes de carbohidratos, receptores de lípidos, agentes complejantes de lípidos, receptores de proteínas, agentes complejantes de proteínas, quelantes, vehículos encapsulantes, hidrocarburos alifáticos de cadena corta, hidrocarburos alifáticos de cadena larga e hidrocarburos aromáticos.
- 25

**Fig. 1a**



**Fig. 1b**



**Fig. 2**

