

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 718**

51 Int. Cl.:
A61K 31/409 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02703362 .0**
96 Fecha de presentación: **06.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1357912**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2003**

54 Título: **Terapia fotodinámica para la degeneración macular asociada a la edad oculta**

30 Prioridad:
06.02.2001 US 266940 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.08.2012

73 Titular/es:
**QLT INC.
887 GREAT NORTHERN WAY
VANCOUVER, BRITISH COLUMBIA, CA y
NOVARTIS AG**

72 Inventor/es:
**STRONG, H., Andrew;
AZAD, Mohammad;
HAO, Yong;
KOESTER, John, Miller y
REAVES Jr, Troy, Albert**

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 718 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

Terapia fotodinámica para la degeneración macular asociada a la edad oculta

Campo técnico

5 La invención se refiere a un fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad oculta mediante la administración de una terapia fotodinámica (TFD) al ojo de pacientes que tienen una pequeña lesión y/o mala agudeza visual, según se define en la reivindicación 1.

Antecedentes de la invención

10 La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) provoca una pérdida de visión grave e irreversible y es la principal causa de ceguera en individuos mayores de 50 años en el mundo occidental. El estudio Framingham indica que la frecuencia de DMAE en los EEUU es del 1,2% de la población entre 52 y 64 años, con un aumento hasta 20% en pacientes mayores de 75 años. El estudio Beaver Dam Eye Study indica una incidencia del 37% en 15 pacientes de 75 o más años. La mayoría de los pacientes tienen la forma no neovascular ("seca"), que se caracteriza por cambios atróficos y de drusas en el epitelio pigmentario retiniano (EPR). Sin embargo, del 80% al 90% de pérdida grave de visión debida a la DMAE es atribuible a la forma caracterizada por una neovascularización coroidal (NVC), también denominada DMAE "húmeda". La NVC es un crecimiento de los capilares coroidales a través de un rotura en los aspectos externos de la membrana de Bruch. En EEUU, entre 70.000-200.000 individuos mayores de 65 años desarrollan la forma húmeda de la DMAE cada año. Se han indicado unos cálculos ligeramente menores de frecuencia e incidencia de NVC secundaria a DMAE en los Países Bajos, pero en el Reino Unido los cálculos son mayores. La mayor parte de la DMAE húmeda se produce a nivel subfoveal.

20 La NVC en la DMAE húmeda puede dividirse generalmente en dos clases, la NVC "clásica" y la NVC "oculta". Las dos formas pueden distinguirse mediante una angiografía realizada con un tinte de fluoresceína. La NVC clásica en general se define por un área bien demarcada de hiperfluorescencia brillante a través de la fase de tránsito del angiograma, con un derrame en los fotogramas de fase media y tardía. Los vasos de la lesión neovascular a menudo se visualizan en la fase temprana del angiograma, pero no es necesario que se identifiquen. La NVC oculta 25 incluye el desprendimiento de epitelio pigmentario fibrovascular (un tipo de neovascularización coroidal oculta, en la que pueden detectarse áreas de elevación irregular del epitelio pigmentario retiniano en una angiografía estereoscópica y que consiste en un área de hiperfluorescencia punteada que se advierte en el primer o segundo minuto después de la inyección de fluoresceína). La persistencia de la tinción con fluoresceína o de un derrame dentro de esta área se produce a los 10 minutos después de la inyección de fluoresceína. Estas áreas no son tan discretas ni brillantes como las áreas de la neovascularización coroidal clásica o del desprendimiento seroso del epitelio pigmentario de la retina en la fase temprana del angiograma. Además, la NVC oculta puede mostrar un derrame tardío de una fuente indeterminada (un tipo de neovascularización coroidal oculta en la que las áreas de derrame al nivel del epitelio pigmentario retiniano en la fase tardía del angiograma no presentan áreas bien demarcadas de hiperfluorescencia de la NVC clásica ni un desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular discernible en la fase temprana del angiograma que sea responsable del derrame). Una descripción detallada de las lesiones de la NVC clásica y oculta aparece en Arch. Ophthalmol, 1991, 109:1242-1257. Aunque no existan estudios formales disponibles sobre la frecuencia de los subtipos de las lesiones, se calcula que los pacientes con lesiones ocultas representan 60-80% de todos los pacientes que presentan DMAE neovascular subfoveal.

40 Una lesión NVC puede estar formada sólo por NVC oculta, lo cual se denomina NVC oculta sin NVC. Algunas lesiones comprenden NVC clásica y oculta. Una lesión en la que el área de la NVC clásica ocupa más del 0% pero menos del 50% se denomina "mínimamente clásica". Una lesión en la que el área de la NVC clásica ocupa al menos 50% del área de la lesión completa se denomina "predominantemente clásica".

45 En la NVC, los vasos recién formados tienen tendencia a derramar sangre y fluidos, provocando síntomas de escotoma y metamorfopsia. Los nuevos vasos se acompañan de una proliferación de tejido fibroso. Este complejo de nuevos vasos y tejido fibroso puede destruir a los fotorreceptores en 3 a 24 meses. Al mismo tiempo que una NVC existente está destruyendo el tejido retiniano donde se ha formado, la lesión puede continuar creciendo a través de la mácula, dando como resultado la pérdida de visión progresiva, grave e irreversible. Sin tratamiento, la mayoría de los ojos afectados tienen una visión central mala (<20/200) en 2 años. Además, cuando un ojo de un individuo desarrolla NVC, el ojo compañero tiene aproximadamente 50% de probabilidad de desarrollar una lesión 50 NVC similar en 5 años.

55 En la actualidad, no existen opciones de tratamiento probadas para la NVC caracterizada por lesiones ocultas pero sin lesiones clásicas, o lesiones mínimamente clásicas. La fotocoagulación con láser se limita a casos seleccionados, porque el tratamiento destruye cualquier fotorreceptor viable subyacente al área afectada por la NVC, que a menudo da como resultado una pérdida de agudeza visual inmediata, en especial cuando la lesión es subfoveal y la agudeza visual es de 20/200 o mejor. Por esta razón, la fotocoagulación con láser sólo está indicada para lesiones de NVC extrafoveales y juxtafoveales bien demarcadas, así como para lesiones subfoveales pequeñas y bien demarcadas que tienen un patrón de NVC clásica en una angiografía de fluoresceína. Las recurrencias tras un tratamiento con láser convencional de casos de DMAE se producen en aproximadamente 50%

de los casos. La NVC recurrente puede conducir a más pérdida de visión, en especial cuando la lesión tratada originariamente era extrafoveal o yuxtafoveal.

La terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina (VISUDYNE™, Novartis Ophthalmics) ofrece una estrategia para destruir de modo selectivo la NVC sin una significativa destrucción del tejido retiniano subyacente, tal vez mediante la oclusión de los nuevos vasos dentro de la lesión NVC. La terapia fotodinámica es un proceso en dos etapas que consiste en una inyección intravenosa de un fotosensibilizante (fármaco activado por la luz), seguido de la aplicación de luz. Las fuentes de luz que se emplean con más frecuencia son láseres no térmicos o diodos emisores de luz (LED). La verteporfina se acumula preferentemente en los tejidos neovasculares, incluyendo las células endoteliales de la neovascularización coroidal. En combinación con la administración de luz localizada, esto permite un tratamiento selectivo del tejido patológico. Después de la exposición a la luz con una longitud de onda de 689 nm se inicia una cascada de transferencia de energía, que culmina en la formación de oxígeno singlete que genera radicales libres intracelulares. Estos radicales libres pueden alterar estructuras celulares, tales como la membrana celular, las mitocondrias, y las membranas lisosómicas.

Se cree que la oclusión de la neovasculatura es el principal mecanismo de la TFD con verteporfina. La oclusión puede producirse a través de los daños por radicales libres en las células endoteliales, que provocan la posterior adhesión de plaquetas y desgranulación, y la formación de trombos. Una reducción en el flujo sanguíneo desde los vasos nuevos puede conducir a un confinamiento del crecimiento de la lesión NVC fibrovascular, con el posterior riesgo reducido de más pérdida de visión, comparado con la ausencia de tratamiento. Así, la TFD con verteporfina reduce el área de la mácula afectada por la NVC y evita que los fotorreceptores viables sean destruidos como consecuencia de la desorganización fibrovascular de la retina externa.

En los últimos años se ha intentado utilizar la terapia fotodinámica de trastornos neovasculares en el ojo empleando una diversidad de compuestos fotosensibles, por ejemplo, derivados de porfirina, tales como un derivado de hematoporfirina y porfímero sodio (PHOTOFRIN®, Axcan Pharmaceuticals), ftalocianinas, porfirinas verdes (tales como verteporfina, también denominada BPD-MA), purpurinas, tales como etiletiopurpurina de estaño y texafirinas, tales como motexafina lutecio. El compuesto fotosensible verteporfina (Visudyne™, Novartis Ophthalmics) es el único compuesto fotosensible que ha recibido aprobación reglamentaria (de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y las correspondientes agencias en aproximadamente otros 30 países) para el tratamiento de la NVC, pero sólo ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos en la forma predominantemente clásica de la enfermedad (véase Arch. Ophthalmol., 1999, 117:1329-1345). Por tanto, no existe un tratamiento de TFD aprobado para pacientes con DMAE que tengan lesiones predominantemente ocultas, y no clásicas.

El documento US-A-5935942 describe métodos y materiales para visualizar o tratar la vasculatura.

La mención de los anteriores documentos no pretende ser un reconocimiento de que cualquiera de los anteriores sea la técnica anterior pertinente. Todas las afirmaciones acerca de la fecha o descripciones acerca de los contenidos de estos documentos se basan en la información de que dispone el solicitante, y no constituyen un reconocimiento de la exactitud de los datos o contenidos de estos documentos.

Descripción de la invención

Se describe un método para tratar lesiones de NVC ocultas utilizando una terapia fotodinámica. Las "lesiones ocultas", tal como se emplean en la presente, se refieren a lesiones de NVC que tienen un componente de NVC oculto, que comprende del 50% al 100% de la lesión, y lesiones que se definen como mínimamente clásicas que tienen un componente oculto. La NVC que se caracteriza por lesiones que tienen un componente oculto que comprende al menos aproximadamente (e incluye) 50% a aproximadamente (e incluye) 100% de la lesión puede denominarse en la presente una "NVC oculta". Los resultados de un estudio descrito en líneas generales en el siguiente ejemplo 3 demuestran que sujetos que tienen lesiones ocultas responden a una TFD realizada utilizando el compuesto fotoactivo verteporfina. Esto resultó sorprendente, en vista de un estudio (Arch. Ophthalmol., 117:1329-1345, por el grupo de estudio TAP), que demostró que lesiones clasificadas como predominantemente clásicas obtenían un gran beneficio de tratamiento con una TFD con verteporfina, mientras que las lesiones clasificadas como mínimamente clásicas no. Además, no parece que las lesiones con evidencia de NVC oculta obtuviesen beneficios (véase la tabla 5 del informe del grupo de estudio TAP, citado anteriormente). Un análisis de subgrupos en un grupo con NVC "no clásica" sí mostró beneficios, pero el número de sujetos era demasiado pequeño y la interpretación de este resultado fue algo confusa a la luz de la falta de beneficios aparentes en los sujetos mínimamente clásicos. El análisis de subgrupos de la población de sujetos ocultos en el siguiente ejemplo 3 reveló, de forma inesperada, los criterios para determinar los sujetos con NVC oculta que se beneficiarán en mayor grado de la terapia de Visudyne, al menos bajo ciertas condiciones, como sigue.

Los sujetos pueden dividirse basándose en la mejor agudeza visual corregida antes del tratamiento (agudeza visual de línea de base), en los que tienen mala agudeza visual antes del tratamiento y los que tienen una agudeza visual relativamente buena. Una mala agudeza visual significa en general una mejor visión corregida de menos de 65 letras en una tabla ETDRS (véase el siguiente ejemplo 1), que se corresponde con una agudeza visual menor que aproximadamente 20/50 o peor. Una buena agudeza visual significa en general una mejor visión corregida de al

- menos 65 letras, que se corresponde con una agudeza visual de aproximadamente 20/50 o mejor. Todos los sujetos que tienen mala agudeza visual en la línea de base obtienen un gran beneficio del tratamiento de TFD de sus lesiones de NVC. Sin embargo, los sujetos que tienen una buena agudeza visual antes del tratamiento se benefician del tratamiento de TFD si el tamaño de su lesión es pequeño, es decir, menor que aproximadamente 4 áreas de disco (véase el siguiente ejemplo 2), que se corresponde con un tamaño de lesión menor que aproximadamente 10 mm². Los sujetos que tienen buena agudeza visual y un tamaño grande de la lesión no parecen beneficiarse del tratamiento con una TFD comparado con los controles con placebo. Todos los sujetos que tienen un tamaño de lesión pequeño se benefician del tratamiento. Este es un resultado muy sorprendente, porque no hay ninguna razón para prever este patrón diferencial de respuesta a la TFD. Aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, la explicación puede ser que los sujetos que tienen lesiones más grandes en general se beneficiarían más de la TFD que los que tienen lesiones pequeñas. Tras descubrir las subpoblaciones de sujetos ocultos que se benefician de la TFD, ha sido posible diseñar un método para tratar la NVC oculta de modo que las probabilidades de conservar la agudeza visual en los sujetos tratados sea sustancial.
- Un método descrito en la presente para tratar un sujeto que tiene una lesión neovascular coroidal oculta comprende las etapas de:
- evaluar el tamaño de la lesión,
 - determinar la mejor agudeza visual corregida del sujeto,
 - seleccionar para el tratamiento a un sujeto que tenga cualquiera o ambos de (a) una lesión pequeña, o (b) mala agudeza visual, y proporcionar una terapia fotodinámica (TFD) a la lesión.
- La presente invención proporciona un fotosensibilizante (FS) para su uso en el tratamiento de una lesión neovascular coroidal oculta en un sujeto mediante un método que comprende:
- seleccionar un sujeto con la lesión NVC oculta,
 - proporcionar una terapia fotodinámica al sujeto, en la que se evalúa si el sujeto tiene cualquiera o ambos de (a) una pequeña lesión con un tamaño menor que 4 áreas de disco, o (b) mala agudeza visual menor que 65 letras antes del tratamiento, en el que la lesión oculta comprende un componente oculto de al menos 50% al 100% de la lesión.
- Tal como se reconoce en la técnica, la TFD comprende las etapas de:
- administrar al sujeto una cantidad de una formulación de un compuesto fotoactivo suficiente para permitir que se acumule una cantidad eficaz en la lesión del sujeto,
 - permitir que transcurra un tiempo suficiente para permitir que una cantidad eficaz del compuesto fotoactivo se localice en la lesión; e
 - irradiar la lesión con luz absorbida por el compuesto fotoactivo.
- Preferiblemente, el sujeto se evalúa de forma angiográfica para la búsqueda de pruebas de nuevos derrames neovasculares al menos cada tres meses, y si se ha producido un nuevo derrame se repite el tratamiento de TFD.
- La agudeza visual del sujeto en la línea de base es menor que aproximadamente (e incluye) 65 letras en la práctica de la invención.
- En la práctica de la invención, la lesión de pequeño tamaño es menor que 4 áreas de disco.
- Una realización particular útil para el tratamiento con TFD de NVC predominantemente clásica con verteporfina incluye la administración mediante infusión de verteporfina en una formulación liposómica conocida como "verteporfina para inyección" (VPI) a lo largo de un periodo de 10 minutos, y la posterior irradiación con luz a una longitud de onda de 689 ± 3 nm, que activa la verteporfina aproximadamente 15 minutos después de comenzar la infusión. Los estudios con animales han demostrado que el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la luz es una variable muy importante en el tratamiento de trastornos neovasculares con TFD (véase la patente de EEUU nº 5.770.619). Estudios farmacocinéticos han demostrado que el compuesto fotosensible se acumula preferentemente en la neovasculatura, pero en último término permea también hacia otros tejidos. Para lograr la máxima selectividad entre el tejido normal y la neovasculatura, es importante aplicar luz a la lesión NVC cuando una cantidad suficiente de fotosensibilizante haya alcanzado la lesión. Aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, la presente invención se basa, en parte, en el reconocimiento de que, con lesiones ocultas, que son más fibrosas, el retraso en la aplicación de luz mejora ligeramente el resultado del tratamiento. Así, en otro aspecto, en el anterior método, la administración de luz se retrasa hasta aproximadamente 30 minutos después del inicio de la administración del compuesto fotoactivo.
- Se describe un método para seleccionar sujetos que tienen una lesión neovascular coroidal oculta que se beneficiarían de una terapia fotodinámica, que comprende:

- (a) evaluar el tamaño de la lesión,
- (b) obtener una medición de mejor agudeza visual corregida para el sujeto, y
- (c) seleccionar sujetos para el tratamiento que tengan cualquiera o ambos de (i) lesiones pequeñas, o (ii) mala agudeza visual.

5 Descripción de los dibujos

La figura 1 es un dibujo de las formas preferidas de las porfirinas verdes útiles en la invención.

La figura 2 es un dibujo de la estructura química de la verteporfina, que tiene dos regioisómeros.

Modo de realizar la invención

10 La presente invención en general está dirigida a un fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de lesiones de neovascularización coroidal (NVC) ocultas con una terapia fotodinámica (TFD). En general, un paciente humano al que se le haya diagnosticado NVC oculta, sea sospechoso de padecerla, o esté afectado de otra forma por NVC oculta, se evalúa de modo angiográfico para determinar el tamaño de la lesión NVC. El paciente también se evalúa para la mejor agudeza visual corregida. Si el sujeto tiene cualquiera o ambos de (a) una lesión con un tamaño menor que 4 áreas de disco, o (b) una mejor agudeza visual corregida menor que aproximadamente 65 letras, entonces el sujeto se identifica como candidato al tratamiento con terapia fotodinámica. Al paciente entonces se le administra un compuesto fotoactivo adecuado en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración eficaz del compuesto fotoactivo para que se localice en la neovascularización diana. Después de un periodo de tiempo adecuado para permitir que una concentración eficaz del compuesto se acumule en la neovascularización ocular, esta región se irradia con luz absorbida por el compuesto fotoactivo. La irradiación produce una excitación del compuesto que, a su vez, provoca daños en el tejido inmediatamente circundante, que resulta en el cierre de la neovascularización, y el cese del derrame. Este procedimiento se repite según sea necesario basándose en evaluaciones angiográficas periódicas.

Se emplean métodos de TFD que en general incluyen la administración de un fotosensibilizante (FS) y la irradiación con una longitud de onda de radiación electromagnética capaz de activar el FS. La invención también incluye el uso de un FS para la preparación de un medicamento para su uso en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

25 Evaluación de la agudeza visual

La "agudeza visual", tal como se emplea en la presente, significa la mejor agudeza visual corregida. En el estudio de la línea de base, realizado antes de cualquier tratamiento, se evalúa la agudeza visual. Preferiblemente, la evaluación se realiza utilizando una tabla de ensayo de la agudeza visual a distancia Lighthouse for the Blind (Nueva York, N.Y.) retroiluminada, empleando las tablas 1, 2 y R del estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS, "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study") modificadas, cuya metodología se indica con detalle en el siguiente ejemplo 1. También pueden utilizarse otras tablas, tales como una tabla ocular de Snellen típica, si no se encuentra disponible una tabla de ETDRS. Sin embargo, se prefiere una tabla de ETDRS, puesto que ofrece una medición más precisa de la agudeza visual. El uso de tablas oculares de ETDRS para determinar la agudeza visual se explica en Arch. Ophthalmol, 1991, 109:1242-1257.

35 Las tablas de ETDRS tienen 5 letras por línea, y una duplicación del ángulo mínimo de resolución cada 3 líneas. La mejor agudeza visual corregida se puntúa basándose en el número total de letras correctas identificadas a una distancia de 2 metros, más 15. Si un sujeto lee menos de 20 letras a 2 metros, el sujeto se ensaya con las 3 líneas superiores a 1 metro, y la puntuación es el número total de letras leídas a 2 metros más el número total de letras leídas a 1 metro. Una puntuación de agudeza visual de 65 y 73 letras corresponde a aproximadamente 20/50 y 20/40, respectivamente, en una tabla ocular de Snellen. Una agudeza visual de 34 letras corresponde a 20/200.

45 Los candidatos potenciales para la terapia fotodinámica, tal como se describe en la presente, pueden tener una puntuación de mejor agudeza visual corregida de aproximadamente 65 letras o menos (a menos que el tamaño de su lesión sea pequeño, tal como se describe a continuación). Tal como será evidente a partir del siguiente ejemplo 1, la determinación de la agudeza visual de un sujeto no es una medición precisa, y puede variar de un día a otro por razones que tienen que ver con la salud general o el estado anímico del sujeto. Por tanto, es probable que dichas mediciones varíen en aproximadamente $\pm 10\%$ o así, y se pretende que el número de 65 letras o menos incluya dichas desviaciones.

Evaluación del tamaño de la lesión

50 El tamaño de la lesión puede determinarse haciendo referencia a fotografías angiográficas tomadas en sucesión rápida después de la inyección del tinte de fluoresceína, tal como se conoce en general en la técnica. Puede realizarse un dibujo de la lesión, incluyendo todos sus componentes, proyectando la película sobre un lector de microfilm. Este dibujo puede utilizarse para calcular el tamaño de una lesión. En general, el tamaño de la lesión se calcula en términos de "áreas de disco" (AD), que es un número que se corresponde con el área total de una lesión, en lugar del diámetro de la lesión, porque una lesión normalmente no es perfectamente redonda. El tamaño de una

lesión para los fines de esta invención se refiere a la lesión neovascular completa, que puede considerarse que está constituida por el complejo entero de componentes de la lesión, que incluyen una neovascularización coroidal (clásica u oculta), sangre espesa, elevada fluorescencia bloqueada (debido a un pigmento o una cicatriz que oculte los límites neovasculares), y desprendimientos serosos del epitelio pigmentario retiniano. El número de áreas de disco cubiertas por una lesión puede determinarse haciendo referencia a una serie graduada de "círculos" con un diámetro definido proporcionados sobre una cubierta transparente, que puede sobreponerse a la angiografía. La transparencia se coloca sobre el fotograma de 35 mm del angiograma (realizado utilizando una cámara de fondo 30). Un tamaño de lesión de 1 AD se corresponde con un área de 2,54 milímetros cuadrados, que corresponde a un diámetro en el ojo de 1,80 milímetros. Un tamaño de lesión de 9 AD se corresponde con un área de 24,62 milímetros cuadrados. Los expertos en la técnica pueden idear otros métodos para graduar comparativamente el tamaño de lesiones. Un ejemplo detallado sobre cómo evaluar el tamaño de una lesión aparece en el siguiente ejemplo 2.

Para los fines de la invención, es posible, aunque no necesario, establecer una distinción entre lesiones pequeñas y lesiones más grandes. Una lesión pequeña no es mayor que aproximadamente 4 AD (que se corresponde con una lesión que tiene un área en el ojo de aproximadamente 10 mm²). Sin embargo se entiende, haciendo referencia al siguiente ejemplo 2, que la determinación del tamaño de la lesión no es una técnica precisa, en especial cuando la lesión tiene una forma irregular. Una tabla que muestra la conversión de AD en área de la lesión se encuentra en la siguiente tabla 1.

Compuestos fotoactivos

La terapia fotodinámica con relación al uso según la invención puede realizarse utilizando cualquiera de una serie de compuestos fotoactivos. Por ejemplo, se han descrito diversos derivados de hematoporfirina, incluyendo mejoras sobre el propio derivado de hematoporfirina, tales como los descritos en las patentes de EEUU nº 5.028.621; 4.866.168; 4.649.151; y 5.438.071. Además, se describen feoforbidas en las patentes de EEUU nº 5.198.460; 5.002.962; y 5.093.348; bacterioclorinas en las patentes de EEUU nº 5.171.741 y 5.173.504. Además, la patente de EEUU nº 5.079.262 describe el uso de un precursor de la hematoporfirina, el ácido aminolevulínico (ALA), como fuente de un compuesto fotoactivo. El uso de compuestos fotosensibles de ftalocianina en la terapia fotodinámica se describe en la patente de EEUU nº 5.166.197. Otros posibles compuestos fotoactivos incluyen purpurinas (tales como etiletilpurpurina de estaño), merocianinas, derivados del ácido iminoclorinaspártico (patente de EEUU nº 6.063.777), texafirinas (tales como motexafina lutecio), y porfíricos. Los compuestos fotoactivos particularmente preferidos para su uso en la invención son las porfirinas verdes. Estas porfirinas se describen en las patentes de EEUU nº 4.883.790; 4.920.143; 5.095.030; y 5.171.749. Puesto que estos compuestos fotoactivos representan una realización particularmente preferida, las fórmulas típicas para estos compuestos se representan en la presente en la figura 1.

Haciendo referencia a la figura 1, y en realizaciones preferidas, cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbalcoxilo(C2-6), alquilo(C1-6), arilsulfonilo(C6-10), ciano, y -CONR⁵CO, en el que R⁵ es arilo(C6-10) o alquilo(C1-6); cada R³ es independientemente carboxilo, carboxialquilo(C2-6), o su sal, amida, éster o acilhidrazona, o es alquilo(C1-6); R⁴ es CH=CH₂ o -CH(OR⁴)CH₃, en el que R⁴ es H, o alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido con un sustituyente hidrófilo. Se prefieren especialmente las porfirinas verdes de la fórmula mostrada en las figuras 1C o 1D, o sus mezclas.

Son más preferidas las realizaciones en las que la porfirina verde tiene la fórmula mostrada en la figura 1C o 1D, o sus mezclas, y en la que cada uno de R¹ y R² es independientemente carbalcoxilo(C2-6); un R³ es carboxialquilo(C2-6) y el otro R³ es un éster de un sustituyente carboxialquilo(C2-6); y R⁴ es CH=CH₂ o -CH(OH)CH₃.

Se prefieren aún más las realizaciones en las que la porfirina verde tiene la fórmula mostrada en la figura 1C, y en la que R¹ y R² son metoxycarbonilo; un R³ es -CH₂CH₂COOCH₃, y el otro R³ es CH₂CH₂COOH; y R⁴ es CH=CH₂; es decir, BPD-MA.

Las porfirinas verdes particularmente preferidas para la práctica de la invención son compuestos tales como BPD-DA, -DB, -MA y -MB, y en particular BPD-MA, EA6, y B3. Estos compuestos son derivados de porfirina obtenidos haciendo reaccionar un núcleo de porfirina con un alquino en una reacción de tipo Diels-Alder para obtener una monohidrobenzoporfirina, según se describe en la patente de EEUU nº 5.171.749. Otros fotosensibilizantes que pueden utilizarse en la presente invención incluyen los descritos en las patentes de EEUU nº 5.308.608, 6.093.739, 5.703.230, 5.831.088, 5.726.304, y 5.405.957.

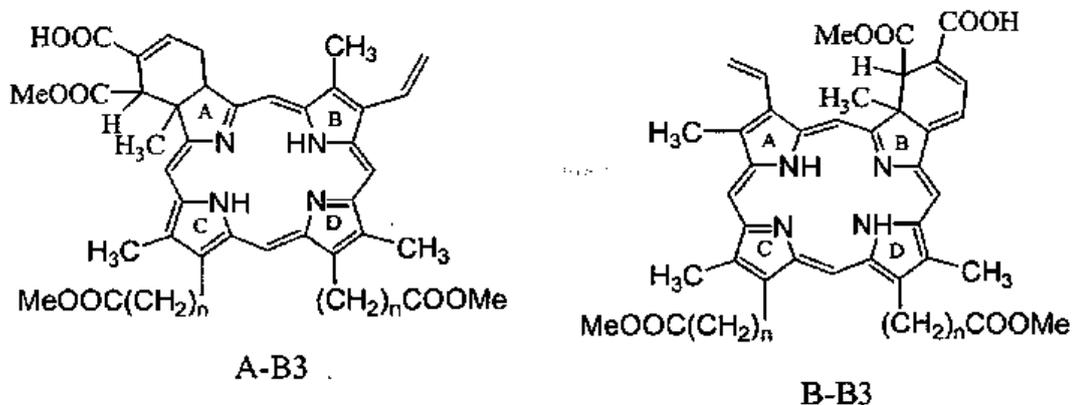
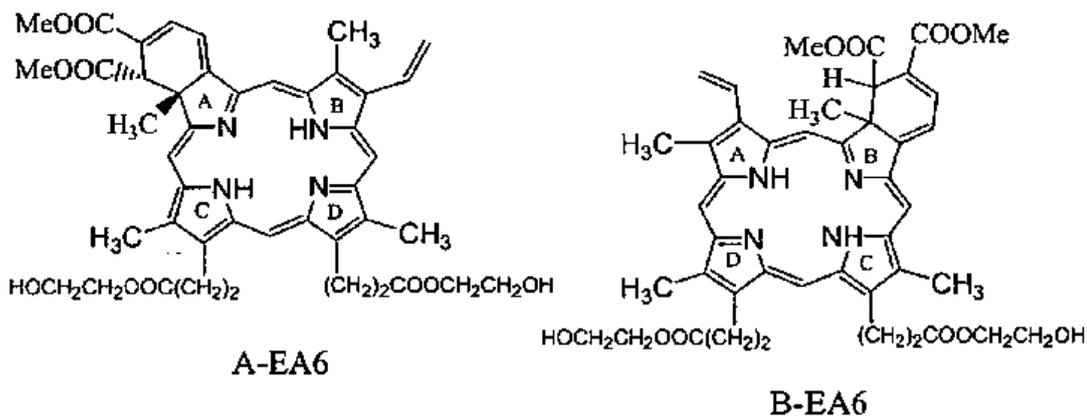
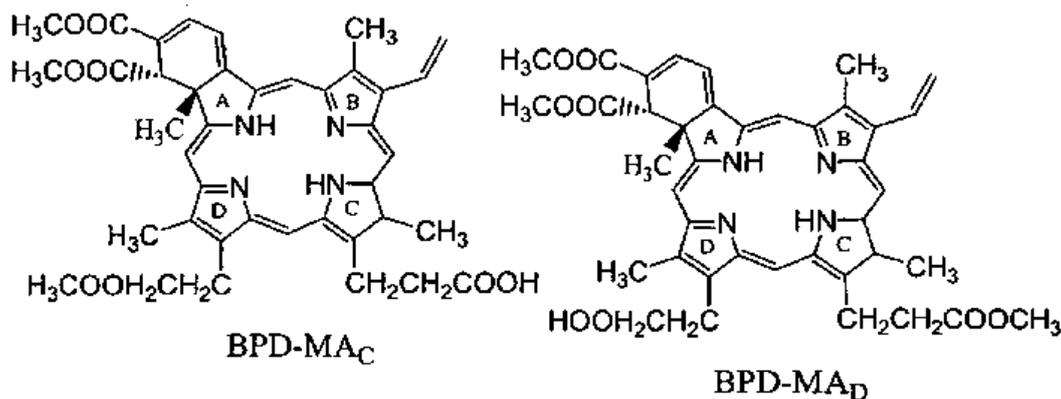
Se prefiere que el espectro de absorción del compuesto fotoactivo está en el intervalo del visible, generalmente entre 350 nm y 1200 nm, más preferiblemente entre 400-900 nm, y aún más preferiblemente entre 600-900 nm. En general, puede utilizarse cualquier compuesto fotoactivo macrocíclico polipirrólico en la práctica de la invención.

Tal como se emplean en la presente, los términos y las expresiones "fotosensibilizante", "compuesto fotosensibilizante", "FS" y "compuesto o compuestos fotoactivos" se utilizan de modo intercambiable.

Los FS particularmente preferidos son las porfirinas verdes, tales como BPD-DA, -DB, -MA y -MB, y en particular BPD-MA, EA6 y B3. Estos compuestos son derivados de porfirina obtenidos haciendo reaccionar un núcleo de porfirina con un alquino en una reacción de tipo Diels-Alder para obtener una monohidrobenzoporfirina, y se describen en detalle en la patente de EEUU otorgada nº 5.171.719. Por supuesto, también pueden utilizarse combinaciones de fotosensibilizantes.

5

Las representaciones de BPD-MA_C y BPD-MA_D, que son los componentes de la verteporfina, así como las ilustraciones de las formas de anillo A y B de EA6 y B3, son las siguientes:



Otros ejemplos de otros fotosensibilizantes para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a angelicinas, algunas macromoléculas biológicas, tales como lipofuscina; centros de reacción del fotosistema II; y centros de la reacción del fotosistema II D1-D2-cyt *b*-559, tintes de calcogenapirilio, clorinas, clorofilas, cumarinas, cianinas, ciertos ADN y compuestos relacionados, tales como adenosina; citosina; 2'-desoxiguanosina-5'-monofosfato; ácido desoxirribonucleico; guanina; 4-tiouridin; 2'-timidina-5'-monofosfato; timidilil(3'-5')-2'-desoxiadenosina; timidilil(3'-5')-2'-desoxiguanosina; timina; y uracilo, ciertos fármacos, tales como adriamicina;

10

- aflocualona; diclorhidrato de amodiaquina; difosfato de cloroquina; clorhidrato de clorpromazina; daunomicina; daunomicinona; 5-iminodaunomicina; doxiciclina; furosemda; gilvocarcina M; gilvocarcina V; sulfato de hidroxiclороquina; lumidoxiciclina; clorhidrato de mefloquina; mequitazina; merbromina (mercurocromo); difosfato de primaquina; diclorhidrato de quinacrina; sulfato de quinina; y clorhidrato de tetraciclina, ciertas flavinas y compuestos relacionados, tales como aloxazina; flavina mononucleótido; 3-hidroxi flavona; limicromo; limiflavina; 6-metilaloxazina; 7-metilaloxazina; 8-metilaloxazina; 9-metilaloxazina; 1-metil-limicromo; metil-2-metoxibenzoato; ácido 5-nitrosalicílico; proflavina; y riboflavina, fulerenos, metaloporfirinas, metaloftalocianinas, derivados de azul de metileno, naftalimidias, naftalocianinas, ciertos compuestos naturales, tales como bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona; 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-buten-2-ona; *N*-formilquinurenina; ácido quinurénico; quinurenina; 3-hidroxiquinurenina; DL-3-hidroxiquinurenina; sanguinarina; berberina; carmano; y 5,7,9(11),22-ergostatetraen-3 β -ol, derivados del azul del Nilo, NSAID (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), perilenquinonas, fenoles, feoforbidas, feofitinas, dímeros y conjugados fotosensibilizantes, ftalocianinas, porfíricos, porfirinas, psoralenos, purpurinas, quinonas, retinoides, rodaminas, tiofenos, verdinas, vitaminas y tintes de xanteno (Redmond y Gamlin, *Photochem. Photobiol.*, **70(4)**:391-475 (1999)).
- Los ejemplos de angelicinas incluyen 3-acetoangelicina; angelicina; 3,4'-dimetilangelicina; 4,4'-dimetilangelicina; 4,5'-dimetilangelicina; 6,4'-dimetilangelicina; 6,4-dimetilangelicina; 4,4',5'-trimetilangelicina; 4,4',5'-trimetil-1'-tioangelicina; 4,6,4'-trimetil-1'-tioangelicina; 4,6,5'-trimetilangelicina; 4,6,5'-trimetil-1'-tioangelicina; 6,4,4'-trimetilangelicina; 6,4,5'-trimetilangelicina; 4,6,4',5'-tetrametil-1'-tioangelicina; y 4,6,4',5'-tetrametilangelicina.
- Los ejemplos de tintes de calcogenapirilio incluyen perclorato de 4,4'-(1,3-propenil)-bis[2,6-di(1,1-dimetiletil)]pirilio; perclorato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)selenopiran-4-iliden]-3-propenil]pirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)selenopiran-4-iliden]-3-propenilpirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]-3-propenil]pirilio; perclorato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]-3-propenil]pirilio; hexoflorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]-3-propenil]pirilio; perclorato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)selenopiran-4-iliden]-3-propenil]selenopirilio; 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)selenopiran-4-iliden]-3-propenil]selenopirilio; perclorato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]-3-propenil]selenopirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]-3-propenil]selenopirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[2-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)selenopiran-4-iliden]-4-(2-butenil)]selenopirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[2-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)selenopiran-4-iliden]-4-(2-pentenil)]selenopirilio; tetrafluoroborato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]-3-propenil]teluropirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]-3-propenil]teluropirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]etil]teluropirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]metil]teluropirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)tiopiran-4-iliden]-3-propenil]tiopirilio; hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)selenopiran-4-iliden]-3-propenil]tiopirilio; y hexofluorofosfato de 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[1-[2,6-bis(1,1-dimetiletil)teluropiran-4-iliden]-3-propenil]tiopirilio.
- Los ejemplos de tintes de clorinas incluyen derivado del éster dimetílico de 5-azaclorina; 5,10,15,20-tetrakis-(*m*-hidroxifenil)bacterioclorina; derivado de benzoporfirina de anillo monoácido A; éster dimetílico del ácido 7-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-8-etiliden-7,8-dihidro-3,7,12,17-tetrametilporfin-2,18-dipropanoico; Z éster dimetílico del ácido 7-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-8-etiliden-8-etil-7,8-dihidro-3,7,12,17-tetrametilporfin-2,18-dipropanoico; ECHL Z éster dimetílico del ácido 7-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-8-etiliden-8-etil-7,8-dihidro-3,7,12,17-tetrametilporfin-2,18-dipropanoico; Z éster dimetílico del ácido 7-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-8-etiliden-8-*n*-heptil-7,8-dihidro-3,7,12,17-tetrametilporfin-2,18-dipropanoico; Z éster dimetílico del ácido 7-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-8-etiliden-8-*n*-heptil-7,8-dihidro-3,7,12,17-tetrametilporfin-2,18-dipropanoico de estaño(II); clorina e₆; éster dimetílico de la clorina e₆; clorina e₆ k₃; éster monometílico de la clorina e₆; clorina e₆ Na₃; clorina p₆; éster trimetílico de la clorina p₆; derivado de clorina del Z éster dimetílico del ácido 7-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-8-etiliden-8-*n*-heptil-7,8-dihidro-3,7,12,17-tetrametilporfin-2,18-dipropanoico de estaño(II); di-*terc*-butilaspartato de 13¹-desoxi-20-formil-*vic*-dihidroxi-bacterioclorina; di-*terc*-butilaspartato de 13¹-desoxi-20-formil-4-cetobacterioclorina; di-L-aspartilclorina e₆; mesoclorina; 5,10,15,20-tetrakis-(*m*-hidrofenil)clorina; *meta*-(tetrahidroxifenil)clorina; metil-13¹-desoxi-20-formil-4-cetobacterioclorina; mono-L-aspartilclorina e₆; éster dimetílico de la fotoprotoporfirina IX; éster dimetílico de ficocianobilina; protoclorofilida a; clorina e₆ de estaño(IV); clorina e₆ de estaño; L-aspartilclorina e₆ de estaño; octaetilbenzoclorina de estaño; clorina de estaño(IV); clorina e₆ de cinc; y L-aspartilclorina e₆ de cinc.
- Los ejemplos de tintes de clorofila incluyen clorofila a; clorofila b; clorofila soluble en aceites; bacterioclorofila a; bacterioclorofila b; bacterioclorofila c; bacterioclorofila d; protoclorofila; protoclorofila a; derivado 1 de clorofila anfilíco; y derivado 2 de clorofila anfilíco.
- Los ejemplos de cumarinas incluyen 3-benzoil-7-metoxicumarina; 7-dietilamino-3-tenoicumarina; 5,7-dimetoxi-3-(1-naftoil)cumarina; 6-metilcumarina; 2H-selenolo[3,2-g][1]benzopiran-2-ona; 2H-selenolo[3,2-g][1]benzotiopiran-2-ona;

7H-selenolo[3,2-g][1]benzoselenopiran-7-ona; 7H-selenopirano[3,2-f][1]benzofuran-7-ona; 7H-selenopirano[3,2-f][1]benzotiofen-7-ona; 2H-tienol[3,2-g][1]benzopiran-2-ona; 7H-tienol[3,2-g][1]benzotiopiran-7-ona; 7H-tiopirano[3,2-f][1]benzofuran-7-ona; mezcla de alquitrán mineral; kelina; RG 708; RG277; y visnagina.

5 Los ejemplos de cianinas incluyen tinte de benzoselenazol; tinte de benzoxazol; 1,1'-dietiloxacarbocianina; 1,1'-dietiloxadibenzocianina; 1,1'-dietiltiacarbocianina; 3,3'-dialquiltiacarbocianinas (n = 2-18); yoduro de 3,3'-dietiltiacarbocianina; 3,3'-dihexilselenacarbocianina; criptocianina; derivado de benzoxazol de MC450; derivado de quinolina de MC540; merocianina 540, y *meso*-etil-3,3'-dihexilselenacarbocianina.

Los ejemplos de fulerenos incluyen C₆₀; C₇₀; C₇₆; dihidrofulereno; 1,9-(4-hidroxiclohexan) buckminsterfulereno; [1-metilsuccinato-4-metilciclohexadien-2,3]buckminsterfulereno; y tetrahidro-fulereno.

10 Los ejemplos de metaloporfirinas incluyen nitrato de clorotexafirina de cadmio(II); *meso*-difeniltetrazobenzoporfirina de cadmio(II); *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de cadmio; texafirina de cadmio(II); nitrato de texafirina de cadmio(II); *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de cobalto; *meso*-(4-sulfonatofenil)porfina de cobalto(II); hematoporfina de cobre; *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de cobre; *meso*-(4-sulfonatofenil)porfina de cobre(II); dihidróxido de dimetiltexafirina de europio(III); tetrafenilporfirina de galio; *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de hierro; cloruro de tetra(*N*-metil-3-piridil)porfina de lutecio(III); *meso*-difeniltetrazobenzoporfirina de magnesio(II); tetrabenzoporfirina de magnesio; tetrafenilporfirina de magnesio; *meso*-(4-sulfonatofenil)porfina de magnesio(II); metaloporfirina de hidróxido de texafirina de magnesio(II); *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de magnesio; *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de manganeso; *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de níquel; *meso*-tetra(4-sulfonatofenil)porfina de níquel(II); *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de paladio(II); *meso*-tetra(4-sulfonatofenil)porfina de níquel(II); *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de paladio; tetrafenilporfirina de paladio; *meso*-(4-sulfonatofenil)porfina de paladio(II); *meso*-(4-sulfonatofenil)porfina de platino(II); dihidróxido de dimetiltexafirina de samario(II); *meso*-(4-sulfonatofenil)porfina de plata(II); protoporfirina de estaño(IV); *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de estaño; *meso*-tetra(4-sulfonatofenil)porfina de estaño; dicloruro de tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirina de estaño(IV); éster dimetilico del ácido 15-aza-3,7,12,18-tetrametil-porfirinato-13,17-diildipropiónico de cinc(II); cloruro de clorotexafirina de cinc(II); coproporfirina de cinc(III); 2,11,20,30-tetra(1,1-dimetiletil)tetraafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); 2-(3-piridiloxi)benzo[b,]10,19,28-tri(1,1-dimetiletil)trinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); 2,18-bis-(3-piridiloxi)dibenzo[b,]10,26-di(1,1-dimetiletil)dinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); 2,9-bis-(3-piridiloxi)dibenzo[b,g,]17,26-di(1,1-dimetiletil)dinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); 2,9,16-tris-(3-piridiloxi)tribenzo[b,g,]17,24-(1,1-dimetiletil)nafto(2'',3'''-q)porfirazina de cinc(II); 2,3-bis-(3-piridiloxi)benzo[b,]10,19,28-tri(1,1-dimetiletil)trinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); 2,3,18,19-tetrakis-(3-piridiloxi)dibenzo[b,]10,26-di(1,1-dimetiletil)trinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); 2,3,9,10-tetrakis-(3-piridiloxi)dibenzo[b,g,]17,26-di(1,1-dimetiletil)dinafto(2'',3'''-q)porfirazina de cinc(II); 2,3,9,10,16,17-hexakis-(3-piridiloxi)tribenzo[b,g,]17,24-(1,1-dimetiletil)nafto(2'',3'''-q)porfirazina de cinc(II); monoyoduro de 2-(3-(*N*-metil)piridiloxi)benzo[b,]10,19,28-tri(1,1-dimetiletil)trinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); diyoduro de 2,18-bis-(3-(*N*-metil)piridiloxi)dibenzo[b,]10,26-di(1,1-dimetiletil)dinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); triyoduro de 2,9,16-tris(3-(*N*-metil)piridiloxi)tribenzo[b,g,]17,24-(1,1-dimetiletil)nafto(2'',3'''-q)porfirazina de cinc(II); diyoduro de 2,3-bis(3-(*N*-metil)piridiloxi)benzo[b,]10,19,28-tri(1,1-dimetiletil)trinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); tetrayoduro de 2,3,18,19-tetrakis(3-(*N*-metil)piridiloxi)dibenzo[b,]10,26-di(1,1-dimetiletil)dinafto(2',3'-g:2'',3''-l:2''',3'''-q)porfirazina de cinc(II); tetrayoduro de 2,3,9,10-tetrakis(3-(*N*-metil)piridiloxi)dibenzo[b,g,]17,26-di(1,1-dimetiletil)dinafto(2'',3'''-q)porfirazina de cinc(II); hexayoduro de 2,3,9,10,16,17-hexakis(3-(*N*-metil)piridiloxi)tribenzo[b,g,]17,24-(1,1-dimetiletil)nafto(2'',3'''-q)porfirazina de cinc(II); *meso*-difeniltetrazobenzoporfirina de cinc(II); *meso*-trifeniltetrazobenzoporfirina de cinc(II); *meso*-tetrakis(2,6-dicloro-3-sulfonatofenil)porfirina de cinc(II); *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina de cinc(II); 5,10,15,20-*meso*-tetra(4-oxiftienilpropinil)porfina de cinc(II); porfirina *c* de cinc; protoporfirina de cinc; protoporfirina IX de cinc; *meso*-trifeniltetrazobenzoporfirina de cinc(II); tetrabenzoporfirina de cinc; tetrabenzoporfirina de cinc(II); tetraaftalporfirina de cinc; tetrafenilporfirina de cinc; 5,10,15,20-tetrafenilporfirina de cinc(II); *meso*-(4-sulfonatofenil)porfina de cinc(II); y cloruro de texafirina de cinc(II).

Los ejemplos de metaloftalocianinas incluyen mono(6-carboxipentilaminosulfonil)trisulfoftalocianina de aluminio; di(6-carboxipentilaminosulfonil)trisulfoftalocianina de aluminio; octa-*n*-butoxiftalocianina de aluminio(III); ftalocianina de aluminio; disulfonato de ftalocianina de aluminio(III); disulfonato de ftalocianina de aluminio; disulfonato de ftalocianina de aluminio (isómero *cis*); disulfonato de ftalocianina de aluminio (prep. clínica); ftalimidometilsulfonato de ftalocianina de aluminio; sulfonato de ftalocianina de aluminio; trisulfonato de ftalocianina de aluminio; trisulfonato de ftalocianina de aluminio(III); tetrasulfonato de ftalocianina de aluminio(III); tetrasulfonato de ftalocianina de aluminio; ftalocianina de cloroaluminio; sulfonato de ftalocianina de cloroaluminio; disulfonato de ftalocianina de cloroaluminio; tetrasulfonato de ftalocianina de cloroaluminio; *t*-butilftalocianina de cloroaluminio; sulfonato de ftalocianina de cobalto; sulfonato de ftalocianina de cobre; tetra-carboxiftalocianina de cobre(II); ftalocianina de cobre(II); *t*-butilftalocianina de cobre; sulfonato de ftalocianina de cobre; tetracloruro de tetrakis[metileno(dimetilamino)metiliden]ftalocianina de cobre(II); ftalocianina de diclorosilicio; octa-*n*-butoxiftalocianina de galio(III); disulfonato de ftalocianina de galio(II); disulfonato de ftalocianina de galio; cloruro de tetrasulfonato de ftalocianina de galio; tetrasulfonato de ftalocianina de galio(II); cloruro de trisulfonato de ftalocianina de galio; trisulfonato de ftalocianina de galio(II); GaPcS₁tBu₃; GaPcS₂tBu₂; GaPcS₃tBu₁; octa-*n*-butoxiftalocianina de germanio(IV); derivado de ftalocianina de germanio; derivado de ftalocianina de silicio; derivados de octakis-alcoxi

ftalocianina de germanio(IV); sulfonato de ftalocianina de hierro; 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(3,6-dioxaheptiloxi)ftalocianina de plomo(II); *t*-butilftalocianina de magnesio; 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(3,6-dioxaheptiloxi)ftalocianina de níquel(II); octa-*n*-butoxiftalocianina de paladio(II); tetra(*t*-butil)ftalocianina de paladio(II); (*t*-butil)₃-ftalocianato de paladio(II) (diol); dipotasio[bis(trifenilfosfinamonosulfonato)]ftalocianina de rutenio(II); *bis*(tri-*n*-hexilsiloxi)ftalocianina de silicio; *bis*(trifenilsiloxi)ftalocianina de silicio; HOSiPcOSi(CH₃)₂(CH₂)₃N(CH₃)₂; HOSiPcOSi(CH₃)₂(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂; SiPc[OSi(CH₃)₂(CH₂)₃N(CH₃)₂]₂; SiPc[OSi(CH₃)₂(CH₂)₃N(CH₂CH₃)(CH₂)₂N(CH₃)₂]₂; octa-*n*-butoxiftalocianina de estaño(IV); sulfonato de ftalocianina de vanadio; octa-*n*-butoxiftalocianina de cinc(II); 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(2-etoxietoxi)ftalocianina de cinc(II); 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(3,6-dioxaheptiloxi)ftalocianina de cinc(II); 1,4,8,11,15,18,22,25-octa-*n*-butoxiftalocianina de cinc(II); octabutoxiftalocianina de cinc(II); ftalocianina de cinc(II); ftalocianina de cinc; ftalocianina de cinc(II); ftalocianina de cinc y ftalocianina de cinc perdeuterada, disulfonato de ftalocianina de cinc(II); disulfonato de ftalocianina de cinc; sulfonato de ftalocianina de cinc; tetrabromoftalocianina de cinc; tetra-*t*-butilftalocianina de cinc(II); tetra(*t*-butil)ftalocianina de cinc(II); tetracarboxiftalocianina de cinc; tetracloroftalocianina de cinc; tetrahidroxilftalocianina de cinc; tetrayodoftalocianina de cinc; tetrakis(1,1-dimetil-2-ftalimido)etilftalocianina de cinc(II); tetrakis(1,1-dimetil-2-amino)etilftalocianina de cinc(II); tetrayoduro de tetrakis(1,1-dimetil-2-trimetilamonio)etilftalocianina de cinc(II); tetrasulfonato de ftalocianina de cinc; tetrasulfonato de ftalocianina de cinc(II); trisulfonato de ftalocianina de cinc(II); trisulfonato de ftalocianina de cinc; (*t*-butil)₃-ftalocianinadiol de cinc(II); tetradibenzobarrelenooctabutoxiftalocianina de cinc; tetrayoduro de 2,9,16,23-tetrakis(3-(*N*-metil)piridiloxi)ftalocianina de cinc(II); y octayoduro complejo de 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(3-(*N*-metil)piridiloxi)ftalocianina de cinc(II); y 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(3-piridiloxi)ftalocianina de cinc(II).

Los ejemplos de derivados de azul de metileno incluyen azul de 1-metilmetileno; azul de 1,9-dimetilmetileno; azul de metileno; azul de metileno (16 μM); azul de metileno (14 μM); violeta de metileno; violeta de bromometileno; violeta de 4-yodometileno; 1,9-dimetil-3-dimetilamino-7-dietilaminofenotizina; y 1,9-dimetil-3-dietilamino-7-dibutilaminofenotiazina.

Los ejemplos de derivados de azul de naftilimidazoles incluyen *N,N'*-bis(hidroperoxi-2-metoxetil)-1,4,5,8-naftaldiimida; *N*-(hidroperoxi-2-metoxietil)-1,8-naftalimidazoles; 1^o,8-naftalimidazoles; *N,N'*-bis(2,2-dimetoxetil)-1,4,5,8-naftaldiimida; y *N,N'*-bis(2,2-dimetilpropil)-1,4,5,8-naftaldiimida.

Los ejemplos de naftalocianinas incluyen *t*-butilcloronaftalocianina de aluminio; *bis*(dimetiloctadecilsiloxi)-2,3-naftalocianina de silicio; *bis*(dimetiloctadecilsiloxi)naftalocianina de silicio; *bis*(dimetilhexilsiloxi)-2,3-naftalocianina de silicio; *bis*(dimetilhexilsiloxi)naftalocianina de silicio; *bis*(*t*-butildimetilsiloxi)-2,3-naftalocianina de silicio; *bis*(*tert*-butildimetilsiloxi)naftalocianina de silicio; *bis*(tri-*n*-hexilsiloxi)-2,3-naftalocianina de silicio; *bis*(tri-*n*-hexilsiloxi)naftalocianina de silicio; naftalocianina de silicio; *t*-butilnaftalocianina; naftalocianina de cinc(II); tetraacetilamidonaftalocianina de cinc(II); tetraaminonaftalocianina de cinc(II); tetrabenzamidonaftalocianina de cinc(II); tetrahexilamidonaftalocianina de cinc(II); tetrametoxibenzamidonaftalocianina de cinc(II); tetrametoxinaftalocianina de cinc(II); tetrasulfonato de naftalocianina de cinc; y tetradodecilamidonaftalocianina de cinc(II).

Los ejemplos de derivados de azul del Nilo incluyen 5-amino-9-dietilaminobenzo[a]fenotiazinios; 5-amino-9-dietilamino-6-yodobenzo[a]fenotiazinios; 5-bencilamino-9-dietilaminobenzo[a]fenotiazinios; 5-amino-6,8-dibromo-9-etilaminobenzo[a]fenoxazinios; 5-amino-6,8-diyodo-9-etilaminobenzo[a]fenoxazinios; 5-amino-6-bromo-9-dietilaminobenzo[a]fenoxazinios; 5-amino-9-dietilamino(azul del Nilo A)benzo[a]fenoxazinios; 5-amino-9-dietilamino-2,6-diyodobenzo[a]fenoxazinios; 5-amino-9-dietilamino-2-yodobenzo[a]fenoxazinios; 5-amino-9-dietilamino-6-yodobenzo[a]fenoxazinios; 5-bencilamino-9-dietilamino(azul del Nilo 2B)benzo[a]fenoxazinios; cloruro de 5-etilamino-9-dietilaminobenzo[a]fenoselenazinios; cloruro de 5-etilamino-9-dietilaminobenzo[a]fenotiazinios; y cloruro de 5-etilamino-9-dietilaminobenzo[a]fenoxazinios.

Los ejemplos de NSAID (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) incluyen benoxaprofeno; carprofeno; carprofeno desclorado (ácido 2-(2-carbazolil)propiónico); carprofeno (3-clorocarbazol); clorobenoxaprofeno; 2,4-diclorobenoxaprofeno; cinoxacina; ciprofloxacina; descarboxicetoprofeno; descarboxisuprofeno; descarboxibenoxaprofeno; ácido descarboxitiapropénico; enoxacina; fleroxacina; fleroxacina-*N*-óxido; flumequina; indoprofeno; cetoprofeno; lomelfloxacina; 2-metil-4-oxo-2*H*-1,2-benzotiazin-1,1-dióxido; *N*-desmetilfleroxacina; nabumetona; ácido nalidixico; naproxeno; norfloxacina; ofloxacina; pefloxacina; ácido pipemídico; piroxicamo; suprofeno; y ácido tiaprofénico.

Los ejemplos de perilenquinonas incluyen hipericinas, tales como hipericina; sal de sodio monobásico de hipericina; hipericina de dialuminio; hipericina de dicobre; hipericina de gadolinio; hipericina de terbio; hipocrelinas, tales como acetoxihipocrelina A; acetoxihipocrelina B; acetoxi-*iso*-hipocrelina A; acetoxi-*iso*-hipocrelina B; 3,10-*bis*[2-(2-aminoetilamino)etanol]hipocrelina B; 3,10-*bis*[2-(2-aminoetoxi)etanol]hipocrelina B; 3,10-*bis*[4-(2-aminoetil)morfolin]hipocrelina B; hipocrelina B *n*-butilaminada; 3,10-*bis*(butilamina)hipocrelina B; 4,9-*bis*(butilamina)hipocrelina B; ácido carboxílico de la hipocrelina B; cistamina-hipocrelina B; 5-clorohipocrelina A u 8-clorohipocrelina A; 5-clorohipocrelina B u 8-clorohipocrelina b; 8-clorohipocrelina B; 8-clorohipocrelina A o 5-

clorohipocrelina A; 8-clorohipocrelina B o 5-clorohipocrelina B; aldehído de hipocrelina B desacetilada; hipocrelina B desacetilada; hipocrelina A desacetilada; aldehído de hipocrelina B desacetilada; hipocrelina B demetilada; 5,8-dibromohipocrelina A; 5,8-dibromohipocrelina B; 5,8-dibromo-*iso*-hipocrelina B; 5,8-dibromo[1,12-CBr=CMeCBr(COMe)]hipocrelina B; 5,8-dibromo[1,12-CHBrC(=CH₂)CBr(COMe)]hipocrelina B; 5,8-dibromo[1-CH₂COMe, 12-COCOCH₂Br]-hipocrelina B; 5,8-diclorohipocrelina A; 5,8-diclorohipocrelina B; 5,8-diclorohipocrelina B desacetilada; 5,8-diyodohipocrelina A; 5,8-diyodohipocrelina B; 5,8-diyodo[1,12-CH=CMeCH(COCH₂)₂]-hipocrelina B; 5,8-diyodo[1,12-CH₂C(CH₂)=C(COMe)]hipocrelina B; 2-(*N,N*-dietilamino)etiaminahipocrelina B; 3,10-*bis*[2-(*N,N*-dietilamino)etilamina]hipocrelina B; 4,9-*bis*[2-(*N,N*-dietilamino)etilamina]-*iso*-hipocrelina B; ácido dihidro-1,4-tiazincarboxílico de la hipocrelina B; dihidro-1,4-tiazinhipocrelina B; 2-(*N,N*-dimetilamino)propilaminhipocrelina B; dimetil-1,3,5,8,10,12-hexametoxi-4,9-perilenquinon-6,7-diacetato; dimetil-5,8-dihidroxi-1,3,10,13-tetrametoxi-4,9-perilenquinon-6,7-diacetato; hipocrelina A-2,11-diona; etanolaminahipocrelina B; etanolamina-*iso*-hipocrelina B; etilendiaminahipocrelina B; 11-hidroxihipocrelina B o 2-hidroxihipocrelina B; hipocrelina A; hipocrelina B; 5-yodo[1,12-CH₂C(CH₂)=C(COMe)]hipocrelina B; 8-yodo[1,12-CH₂C(CH₂)=C(COMe)]hipocrelina B; 9-metilamino-*iso*-hipocrelina B; 3,10-*bis*[2-(*N,N*-metilamino)propilamina]hipocrelina B; 4,9-*bis*-(metilamina)-*iso*-hipocrelina B; 14-metilamina-*iso*-hipocrelina B; 4-metilamina-*iso*-hipocrelina B; metoxihipocrelina A; metoxihipocrelina B; metoxi-*iso*-hipocrelina B; metoxi-*iso*-hipocrelina A; metilaminahipocrelina B; 2-morfolinoetilaminahipocrelina B; pentaacetoxihipocrelina A; derivado de PQP; tetraacetoxihipocrelina B; 5,8,15-tribromohipocrelina B; calfofina C; cercosporinas, tales como acetoxicercosporina; acetoxi-*iso*-cercosporina; aminocercosporina; cercosporina; cercosporina + *iso*-cercosporina (1/1 molar); diaminocercosporina; dimetilcercosporina; 5,8-ditiofenolcercosporina; *iso*-cercosporina; metoxicercosporina; metoxi-*iso*-cercosporina; metilcercosporina; noranhidro-cercosporina; elsinocromo A; elsinocromo B; fleicromo; y rubelina A.

Los ejemplos de fenoles incluyen 2-bencilfenol; 2,2'-dihidroxibifenilo; 2,5-dihidroxibifenilo; 2-hidroxibifenilo; 2-metoxibifenilo; y 4-hidroxibifenilo.

Los ejemplos de feoforbidas incluyen feoforbida *a*; metil-13¹-desoxi-20-formil-7,8-*vic*-dihidro-bacterio-*meso*-feoforbida *a*; metil-2-(1-dodeciloxietil)-2-desvinilpirofeoforbida *a*; metil-2-(1-heptiloxietil)-2-desvinilpirofeoforbida *a*; metil-2-(1-hexiloxietil)-2-desvinilpirofeoforbida *a*; metil-2-(1-metoxietil)-2-desvinilpirofeoforbida *a*; metil-2-(1-pentiloxietil)-2-desvinilpirofeoforbida *a*; metilbacteriofeoforbida *d* de magnesio; metilbacteriofeoforbida *d*; y feoforbida.

Los ejemplos de feofitinas incluyen bacteriofeofitina *a*; bacteriofeofitina *b*; bacteriofeofitina *c*; bacteriofeofitina *d*; 10-hidroxifeofitina *a*; feofitina; feofitina *a*; y protofeofitina.

Los ejemplos de dímeros y conjugados fotosensibilizantes incluyen conjugado de mono-(6-carboxipentilaminosulfonil)trisulfoftalocianina de aluminio y albúmina de suero bovino; dihematoporfirín éter (éster); dihematoporfirín éter; dihematoporfirín éter (éster)-clorina; hematoporfirina-clorín éster; conjugado de hematoporfirina-lipoproteína de baja densidad; conjugado de hematoporfirina-lipoproteína de alta densidad; ácido 13,13'-(1,3-propandiil)*bis*[3,8,12,17-tetrametil]porfin-2,7,18-tripropanoico; ácido 13,13'-(1,11-undecandiil)*bis*[3,8,12,17-tetrametil]porfin-2,7,18-tripropanoico; 13,13'-(1,6-hexandiil)*bis*[3,8,12,17-tetrametil]porfin-2,7,18-tripropanoico; conjugado de SnCe6-MAB 1,7:1; conjugado de SnCe6-MAB 6,8:1; conjugado de SnCe6-MAB 11,2:1; conjugado de SnCe6-MAB 18,9:1; conjugado de SnCe6-dextrano 0,9:1; conjugado de SnCe6-dextrano 3,5:1; conjugado de SnCe6-dextrano 5,5:1; conjugado de SnCe6-dextrano 9,9:1; conjugado de α -tertienilo-albúmina de suero bovino (12:1); conjugado de α -tertienilo-albúmina de suero bovino (4:1); y tetrafenilporfina unida a 7-cloroquinolina.

Los ejemplos de ftalocianinas incluyen (*t*-butil)₃-ftalocianina (diol); (*t*-butil)₄-ftalocianina; *cis*-octabutoxidibenzodinaftoporfirazina; *trans*-octabutoxidibenzodinaftoporfirazina; 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(2-etoxietoxi)ftalocianina; 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(3,6-dioxaheptiloxi)ftalocianina; octa-*n*-butoxiftalocianina; ftalocianina; sulfonato de ftalocianina; tetrasulfonato de ftalocianina; *t*-butilftalocianina; tetra-*t*-butilftalocianina; y tetra-dibenzobarrelenoctabotuxiftalocianina.

Los ejemplos de porfínicos incluye 2,3-(2³-carboxi-2⁴-metoxicarbonilbenzo)-7,12,17-tris(2-metoxietil)porfínico; 2-(2-hidroxietil)-7,12,17-tris(2-metoxietil)porfínico; 2-(2-hidroxietil)-7,12,17-tri-*n*-propilporfínico; 2-(2-metoxietil)-7,12,17-tri-*n*-propilporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)porfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-hidroxiporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-metoxiporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-*n*-hexiloxiporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-acetoxiporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-capriloxiporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-pelargoniloxiporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-estearoiloxiporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-(*N*-*t*-butoxicarbonilglicinoxi)porfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-[4-((β -apo-7-carotenil)benzoiloxil)porfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-aminoporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-acetamidoporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-glutaramidoporfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-(metilglutaramido)porfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-9-(glutarimido)porfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-3-(*N,N*-dimetilaminometil)porfínico; clorhidrato de 2,7,12,17-tetrakis(2-metoxietil)-3-(*N,N*-dimetilaminometil)porfínico; 2,7,12,17-tetrakis(2-etoxietil)porfínico; 2,7,12,17-tetra-*n*-propilporfínico; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-hidroxiporfínico; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-metoxiporfínico; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-acetoxiporfínico; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-(*t*-

butilglutaroxi)porfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-(*N*-*t*-butoxicarbonilgliconoxi)porfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-(4-*N*-*t*-butoxicarbonilbutiroxi)porfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-aminoporfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-acetamidoporfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-glutaramidoporfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-(metilglutaramido)porfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-3-(*N,N*-dimetilaminometil)porfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9,10-benzoporfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propil-9-*p*-benzoilcarboxiporfíceno; 2,7,12,17-tetra-*n*-propilporfíceno; 2,7,12,17-tetra-*t*-butil-3,6;13,16-dibenzoporfíceno; 2,7-*bis*(2-hidroxietyl)-12,17-di-*n*-propilporfíceno; 2,7-*bis*(2-metoxietyl)-12,17-di-*n*-propilporfíceno; y porfíceno.

Los ejemplos de porfirinas incluyen éster dimetílico de 5-azaprotoporfirina; *bis*-porfirina; coproporfirina III; éster tetrametílico de coproporfirina III; deuteroporfirina; éster dimetílico de deuteroporfirina IX; éster dimetílico de diformildeuteroporfirina IX; dodecafenilporfirina; hematoporfirina; hematoporfirina (8 µM); hematoporfirina (400 µM); hematoporfirina (3 µM); hematoporfirina (18 µM); hematoporfirina (30 µM); hematoporfirina (67 µM); hematoporfirina (150 µM); hematoporfirina IX; monómero de hematoporfirina; dímero de hematoporfirina; derivado de hematoporfirina; derivado de hematoporfirina (6 µM); derivado de hematoporfirina (200 µM); derivado de hematoporfirina A (20 µM); diclorhidrato de hematoporfirina IX; diclorhidrato de hematoporfirina; éster dimetílico de hematoporfirina IX; éster dimetílico de mesoporfirina; éster dimetílico de mesoporfirina IX; éster dimetílico de monoformilmonovinildeuteroporfirina IX; monohidroxietylvinildeuteroporfirina; 5,10,15,20-tetra(α -hidroxifenil)porfirina; 5,10,15,20-tetra(*m*-hidroxifenil)porfirina; 5,10,15,20-tetrakis(*m*-hidroxifenil)porfirina; 5,10,15,20-tetra(*p*-hidroxifenil)porfirina; 5,10,15,20-tetrakis(3-metoxifenil)porfirina; 5,10,15,20-tetrakis(3,4-dimetoxifenil)porfirina; 5,10,15,20-tetrakis(3,5-dimetoxifenil)porfirina; 5,10,15,20-tetrakis(3,4,5-trimetoxifenil)porfirina; 2,3,7,8,12,13,17,18-octaetyl-5,10,15,20-tetrafenilporfirina; Photofrin®; Photofrin® II; porfirina *c*; protoporfirina; protoporfirina IX; éster dimetílico de protoporfirina; éster dimetílico de protoporfirina IX; yoduro de protoporfirinpropilaminoetylformamida; protoporfirin-*N,N*-dimetilaminopropilformamida; yoduro de protoporfirinpropilaminopropilformamida; protoporfirinbutilformamida; protoporfirin-*N,N*-dimetilaminoformamida; protoporfirinformamida; safirin-1,3,12,13,22-tetraetyl-2,7,18,23-tetrametilsafirin-8,17-dipropanol; safirin-2,3,12,13,22-tetraetyl-2,7,18,23-tetrametilsafirin-8-monoglicósido; safirina 3; *meso*-tetra(4-*N*-carboxifenil)porfina; tetra(3-metoxifenil)porfina; tetra(3-metoxi-2,4-difluorofenil)porfina; 5,10,15,20-tetrakis(4-*N*-metilpiridil)porfina; tetracloruro de *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina; *meso*-tetra(4-*N*-metilpiridil)porfina; *meso*-tetra(3-*N*-metilpiridil)porfina; *meso*-tetra(2-*N*-metilpiridil)porfina; tetra(4-*N,N,N*-trimetilalanilinio)porfina; tetracloruro de *meso*-tetra(4-*N,N,N'*-trimetilaminofenil)porfina; tetra-naftaloporfirina; 5,10,15,20-tetrafenilporfirina; tetrafenilporfirina; *meso*-tetra(4-*N*-sulfonatofenil)porfina; tetrasulfonato de tetrafenilporfirina; *meso*-tetra(4-sulfonatofenil)porfina; tetra(4-sulfonatofenil)porfina; sulfonato de tetrafenilporfirina; *meso*-tetra(4-sulfonatofenil)porfina; tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirina; *meso*-tetra(4-sulfonatofenil)porfina; *meso*-(4-sulfonatofenil)porfina; *meso*-tetra(4-sulfonatofenil)porfina; tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirina; *meso*-tetra(4-*N*-trimetilalanilinio)porfina; uroporfirina; uroporfirina I (17 µM); uroporfirina IX; y uroporfirina I (18 µM).

Los ejemplos de psoralenos incluyen psoraleno; 5-metoxipsoraleno; 8-metoxipsoraleno; 5,8-dimetoxipsoraleno; 3-carbetoxipsoraleno; 3-carbetoxipseudopsoraleno; 8-hidroxiopsoraleno; pseudopsoraleno; 4,5',8-trimetilpsoraleno; alopsoraleno; 3-acetoalopsoraleno; 4,7-dimetilalopsoraleno; 4,7,4'-trimetilalopsoraleno; 4,7,5'-trimetilalopsoraleno; isopseudopsoraleno; 3-acetoisopseudopsoraleno; 4,5'-dimetilisopseudopsoraleno; 5',7-dimetilisopseudopsoraleno; pseudoisopsoraleno; 3-acetopseudoisopsoraleno; 3/4',5'-trimetil-aza-psoraleno; 4,4',8-trimetil-5'-aminometilpsoraleno; 4,4',8-trimetilftalamilpsoraleno; 4,5',8-trimetil-4'-aminometilpsoraleno; 4,5',8-trimetilbromopsoraleno; 5-nitro-8-metoxipsoraleno; 5'-acetyl-4,8-dimetilpsoraleno; 5'-aceto-8-metilpsoraleno; y 5'-aceto-4,8-dimetilpsoraleno.

Los ejemplos de purpurinas incluyen octaetylporpurina; octaetylporpurina cinc; octaetylporpurina oxidada; octaetylporpurina reducida; octaetylporpurina estaño reducida; purpurina-18; purpurina-18-metil éster; purpurina; etiletioporpurina I de estaño; éster etílico de etioporpurina de Zn(II); y etioporpurina de cinc.

Los ejemplos de quinonas incluyen 1-amino-4,5-dimetoxiantraquinona; 1,5-diamino-4,8-dimetoxiantraquinona; 1,8-diamino-4,5-dimetoxiantraquinona; 2,5-diamino-1,8-dihidroxiantraquinona; 2,7-diamino-1,8-dihidroxiantraquinona; 4,5-diamino-1,8-dihidroxiantraquinona; 4,5- o 2,7-diamino-1,8-dihidroxiantraquinona monometilada; antralina (forma cetónica); antralina; antralina anión; 1,8-dihidroxiantraquinona; 1,8-dihidroxiantraquinona (crisazina); 1,2-dihidroxiantraquinona; 1,2-dihidroxiantraquinona (alizarina); 1,4-dihidroxiantraquinona (quinizarina); 2,6-dihidroxiantraquinona; 2,6-dihidroxiantraquinona (antraflavina); 1-hidroxiantraquinona (eritroxiantraquinona); 2-hidroxiantraquinona; 1,2,5,8-tetrahidroxiantraquinona (quinalizarin); 3-metil-1,6,8-trihidroxiantraquinona (emodina); antraquinona; ácido antraquinon-2-sulfónico; benzoquinona; tetrametilbenzoquinona; hidroquinona; clorohidroquinona; resorcinol; y 4-clororesorcinol.

Los ejemplos de retinoides incluyen todo-*trans*-retinal; aldehído C₁₇; aldehído C₂₂; 11-*cis*-retinal; 13-*cis*-retinal; retinal; y palmitato de retinal.

Los ejemplos de rodaminas incluyen éster metílico de 4,5-dibromo-rodamina; éster *n*-butílico de 4,5-dibromo-rodamina; éster metílico de rodamina 101; rodamina 123; rodamina 6G; éster hexílico de rodamina 6G; tetrabromo-rodamina 123; y éster etílico de tetrametil-rodamina.

Los ejemplos de tiofenos incluyen tertiofenos, tales como 2,2':5',2''-tertiofeno; 2,2':5',2''-tertiofen-5-carboxamida; ácido 2,2':5',2''-tertiofen-5-carboxílico; éster etílico de 2,2':5',2''-tertiofen-5-L-serina; 2,2':5',2''-tertiofen-5-*N*-isopropinilformamida; 5-acetoximetil-2,2':5',2''-tertiofeno; sulfuro de 5-bencil-2,2':5',2''-tertiofeno; sulfóxido de 5-bencil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-bencil-2,2':5',2''-tertiofeno sulfona; 5-bromo-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-(butinil-3''-hidroxil)-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-carboxil-5''-trimetilsilil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-ciano-2,2':5',2''-tertiofeno; 5,5''-dibromo-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-(1''',1'''-dibromoetenil)-2,2':5',2''-tertiofeno; 5,5''-diciano-2,2':5',2''-tertiofeno; 5,5''-diformil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-difluorometil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5,5''-diyodo-2,2':5',2''-tertiofeno; 3,3''-dimetil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5,5''-dimetil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-(3''',3'''-dimetilacrilolioximetil)-2,2':5',2''-tertiofeno; 5,5''-di-(*t*-butil)-2,2':5',2''-tertiofeno; 5,5''-ditiometil-2,2':5',2''-tertiofeno; 3'-etoxi-2,2':5',2''-tertiofeno; ácido etil-2,2':5',2''-tertiofen-5-carboxílico; 5-formil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-hidroxietil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-hidroximetil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-yodo-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-metoxi-2,2':5',2''-tertiofeno; 3'-metoxi-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-metil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-(3''-metil-2''-butenil)-2,2':5',2''-tertiofeno; 2,2':5',2''-tertiofen-5-[3''-acrilato] de metilo; 2,2':5',2''-tertiofen-5-(3''-propionato) de metilo; *N*-alil-2,2':5',2''-tertiofen-5-sulfonamida; *N*-bencil-2,2':5',2''-tertiofen-5-sulfonamida; *N*-butil-2,2':5',2''-tertiofen-5-sulfonamida; *N,N*-dietil-2,2':5',2''-tertiofen-5-sulfonamida; 3,3',4,3''-tetrametil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-*t*-butil-5''-trimetilsilil-2,2':5',2''-tertiofeno; 3'-tiometil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-tiometil-2,2':5',2''-tertiofeno; 5-trimetilsilil-2,2':5',2''-tertiofeno; bitiofenos, tales como 2,2'-bitiofeno; 5-ciano-2,2'-bitiofeno; 5-formil-2,2'-bitiofeno; 5-fenil-2,2'-bitiofeno; 5-(propinil)-2,2'-bitiofeno; 5-(hexinil)-2,2'-bitiofeno; 5-(octinil)-2,2'-bitiofeno; 5-(butinil-4''-hidroxil)-2,2'-bitiofeno; 5-(pentinil-5''-hidroxil)-2,2'-bitiofeno; derivado de 5-(3'',4''-dihidroxibutinil)-2,2'-bitiofeno; derivado de 5-(etoxibutinil)-2,2'-bitiofeno; y tiofenos variados, tales como 2,5-difeniltiofeno; 2,5-di(2-tienil)furano; 2,6-*bis*(2-tienil)piridina; 2,6-*bis*(tienil)piridina; 2-(1-naftalenil)tiofeno; 2-(2-naftalenil)tiofeno; 2,2'-(1,2-fenilen)*bis*-tiofeno; 2,2'-(1,3-fenilen)*bis*-tiofeno; 2,2'-(1,4-fenilen)*bis*-tiofeno; 2,2':5',2''-5''-2''-cuartotiofeno; α -cuartotienilo; α -tetratiofeno; α -pentatiofeno; α -hexatiofeno; y α -heptatiofeno.

Los ejemplos de verdinas incluyen éster trimetílico de coproverdina (II); éster metílico de deuteroverdina; éster metílico de mesoverdina; y metilproverdina de cinc.

25 Los ejemplos de vitaminas incluyen ergosterol (provitamina D2); hexametil-Co a Co-*b*-diciano-7-des(carboximetil)-7,8-dideshidrocobirinato (pirocobester); pirocobester; y vitamina D3.

Los ejemplos de tintes de xanteno incluyen eosina B (4',5'-dibromo-2',7'-dinitrofluoresceína, dianión); eosina Y; eosina Y (2',4',5',7'-tetrabromofluoresceína, dianión); eosina (2',4',5',7'-tetrabromofluoresceína, dianión); éster metílico de eosina (2',4',5',7'-tetrabromofluoresceína, dianión); éster *p*-isopropilbencílico de eosina (2',4',5',7'-tetrabromofluoresceína, monoanión); derivado de eosina (2',7'-dibromofluoresceína, dianión); derivado de eosina (4',5'-dibromofluoresceína, dianión); derivado de eosina (2',7'-diclorofluoresceína, dianión); derivado de eosina (4',5'-diclorofluoresceína, dianión); derivado de eosina (2',7'-diyodofluoresceína, dianión); derivado de eosina (4',5'-diyodofluoresceína, dianión); derivado de eosina (tribromofluoresceína, dianión); derivado de eosina (2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína, dianión); eosina; par iónico de eosina cloruro de dicetilpiridinio; eritrosina B (2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína, dianión); eritrosina; eritrosina dianión; eritrosina B; fluoresceína; fluoresceína dianión; floxina B (2',4',5',7'-tetrabromo-3,4,5,6-tetraclorofluoresceína, dianión); floxina B (tetracloro-tetrabromo-fluoresceína); floxina B; rosa de Bengala (3,4,5,6-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína, dianión); rosa de Bengala; rosa de Bengala dianión; éster *O*-metilmetílico de rosa de Bengala; éster 6'-*O*-acetilmetílico de rosa de Bengala; sal de difenildiyodonio del éster bencílico de rosa de Bengala; sal de trietilamonio del éster bencílico de rosa de Bengala; sal de 2,4,6-trifenilpirilio del éster bencílico de rosa de Bengala; sal de benciltrifenilfosfonio del éster bencílico de rosa de Bengala; sal de difenilyodonio del éster bencílico de rosa de Bengala; sal de difenilmetilsulfonio del éster bencílico de rosa de Bengala; sal de trietilamonio del éster bencílico de rosa de Bengala; sal de trifenilpirilio del éster bencílico de rosa de Bengala; sal de *bis*(trietilamonio) de rosa de Bengala (sal de *bis*(trietilamonio) de 3,4,5,6-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína); sal de *bis*(trietilamonio) de rosa de Bengala; sal de *bis*(benciltrifenilfosfonio) de rosa de Bengala (sal de *bis*(benciltrifenilfosfonio) de 3,4,5,6-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína); sal de *bis*(difenilyodonio) de rosa de Bengala (sal de *bis*(difenilyodonio) de 3,4,5,6-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína); par iónico de cloruro de di-cetilpiridinio de rosa de Bengala; sal de trietilamonio del éster etílico de rosa de Bengala; sal de amonio del éster etílico de rosa de Bengala; éster etílico de rosa de Bengala; éster metílico de rosa de Bengala; RB sal de tri-*n*-butilamonio éster oclílico de rosa de Bengala; y éster 6'-*O*-acetílico y etílico de rosa de Bengala.

Cualquiera de los compuestos fotoactivos descritos anteriormente puede utilizarse en el método de la invención; por supuesto, también pueden utilizarse mezclas de dos o más compuestos fotoactivos. Sin embargo, la eficacia del tratamiento depende de la absorción de la luz por el compuesto fotoactivo, de forma que si se emplean mezclas, se prefieren componentes con un máximo de absorción similar. Como alternativa, y si la invención se practica con luz de un intervalo más amplio de longitudes de onda o de longitudes de onda discretas (o no solapantes), pueden utilizarse combinaciones de compuestos fotoactivos con espectros de absorción que corresponden con longitudes de onda dentro del intervalo más amplio o dentro de las longitudes de onda presentes.

Formulaciones

5 El agente fotoactivo se formula para proporcionar una concentración eficaz al tejido ocular diana. El agente fotoactivo puede acoplarse a un ligando de unión específico, que puede unirse a un componente específico de la superficie del tejido ocular diana o, si se desea, mediante una formulación con un vehículo que transporte concentraciones mayores al tejido diana. La formulación puede ser una formulación liposómica, una emulsión, o simplemente una disolución acuosa. También pueden añadirse tampones y otros excipientes. También pueden emplearse agentes gelificantes y otros excipientes. La naturaleza de la formulación dependerá, en parte, de la vía de administración y de la naturaleza del agente fotoactivo seleccionado. Para preparar una composición o una formulación farmacéutica que comprenda un FS de la invención puede utilizarse cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de estos, apropiado para el compuesto fotoactivo concreto. Así, el compuesto fotoactivo puede administrarse como una composición acuosa, como una composición transmucósica o transdérmica, o en una formulación oral. La formulación también puede incluir liposomas. Las composiciones liposómicas son especialmente preferidas, en especial cuando el compuesto fotoactivo es una porfirina verde. Se cree que las formulaciones liposómicas transportan selectivamente la porfirina verde hacia el componente de lipoproteínas de baja densidad del plasma que, a su vez, actúa como un vehículo para transportar el ingrediente activo con más eficacia hasta el sitio deseado. Se ha demostrado que un aumento en el número de receptores LDL está asociado con la neovascularización, y aumentando el reparto de la porfirina verde en la fase de lipoproteínas de la sangre parece que así se transporta con más eficacia hacia la neovascularización.

20 Tal como se mencionó previamente, el método resulta particularmente eficaz cuando la pérdida de agudeza visual en el paciente está asociada con neovascularización no deseada. Las porfirinas verdes, y en particular BPD-MA, interaccionan fuertemente con dichas lipoproteínas. Las propias LDL pueden utilizarse como vehículo, pero las LDL son considerablemente más caras y menos prácticas que una formulación liposómica. Las LDL, o preferiblemente los liposomas, son por tanto vehículos preferidos para las porfirinas verdes, puesto que las porfirinas verdes interaccionan fuertemente con las lipoproteínas y pueden encapsularse con facilidad en liposomas. Las composiciones de porfirinas verdes que implican lipocomplejos, incluyendo liposomas, se describen en la patente de EEUU 5.214.036 y en la patente de EEUU 6.074.666. La BPD-MA liposómica para la administración intravenosa también se puede obtener de QLT Inc., Vancouver, Columbia Británica.

Administración y dosificación

30 El compuesto fotoactivo puede administrarse en cualquier de una diversidad de vías, por ejemplo por vía oral, parenteral o rectal, o el compuesto puede colocarse directamente en el ojo. Se prefiere la administración parenteral, tal como por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Se prefiere especialmente la infusión o la inyección intravenosa. También puede emplearse la administración localizada, incluyendo la administración tópica.

35 La dosis de compuesto fotoactivo pueden variar con amplitud dependiendo de la vía de administración; de la formulación en la que es transportado, tal como en forma de liposomas; o de si está acoplado con un ligando específico de la diana, tal como un anticuerpo o un fragmento inmunológicamente activo. Tal como se reconoce en general, existe un nexo entre el tipo de agente fotoactivo, la formulación, la vía de administración, y el nivel de dosificación. Es posible el ajuste de estos parámetros para una combinación concreta.

40 Además, la concentración de FS en la formulación que se va a administrar dependerá de la naturaleza del tejido que se va a tratar, la manera en que la formulación se administra, y la naturaleza del FS. Sin embargo, las concentraciones típicas están en el intervalo de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, preferiblemente de aproximadamente 2 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml, y generalmente en el intervalo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml. Sin embargo, estos valores son sólo sugerencias y pueden no aplicarse a todos los FS.

45 Aunque diversos compuestos fotoactivos requieren diferentes intervalos de dosificación, si se emplean porfirinas verdes una dosificación típica estará en el intervalo de 0,1-50 mg/M² (de superficie específica corporal), preferiblemente de aproximadamente 1-10 mg/M², y aún más preferiblemente de aproximadamente 2-8 mg/M², y lo más preferiblemente de aproximadamente 6 mg/M². Si la verteporfina es el agente fotoactivo, se emplea preferiblemente a aproximadamente 6 mg/M². Sin embargo, estos valores son sólo sugerencias y pueden no aplicarse a todos los fotosensibilizantes. 6 mg/m² es aproximadamente 0,15 mg/kg.

50 La administración sistémica también puede expresarse en términos de cantidad de FS con respecto al peso corporal del sujeto que se está tratando. Las dosificaciones para esta invención expresadas en estos términos son menores que aproximadamente 10 µg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente menor que aproximadamente 10 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,15 mg/kg en seres humanos. Preferiblemente, el FS se infunde en un sujeto a lo largo de un periodo corto de tiempo tal como, pero sin limitarse a aproximadamente 5 a aproximadamente 120 minutos, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 minutos, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 minutos, o de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 minutos. Se prefiere

particularmente un infusión a lo largo de 10 minutos.

5 Los diversos parámetros utilizados para una terapia fotodinámica eficaz y selectiva en la invención están interrelacionados. Por tanto, la dosis también debe ajustarse con respecto a otros parámetros, por ejemplo, fluencia, irradiancia, duración de la luz utilizada en la terapia fotodinámica, e intervalo de tiempo entre la administración de la dosis y la irradiación terapéutica. Todos estos parámetros deben ajustarse para producir una potenciación significativa de la agudeza visual sin daños significativos al tejido ocular.

Dicho de otra manera, a medida que disminuye la dosis del compuesto fotoactivo, la fluencia requerida para cerrar el tejido neovascular coroidal tenderá a aumentar.

Tratamiento con luz

10 Después de administrar el compuesto fotoactivo o el FS, el tejido ocular diana se irradia a la longitud de onda absorbida por el agente seleccionado. Los espectros para los compuestos fotoactivos descritos anteriormente, así como las longitudes de onda requeridas para la activación del FS, son muy conocidos en la técnica. La irradiación del FS administrado se realiza preferiblemente a la longitud o longitudes de onda absorbidas por el compuesto seleccionado. Para cualquier compuesto fotoactivo concreto es muy fácil determinar el espectro. Sin embargo, para 15 la porfirinas verdes, el intervalo de longitud de onda deseado es en general entre aproximadamente 550 y 695 nm. Una longitud de onda en este intervalo es especialmente preferida para potenciar la penetración en los tejidos corporales. Las longitudes de onda preferidas para la práctica de la invención están en aproximadamente 685-695 nm, en particular en aproximadamente 686, aproximadamente 687, aproximadamente 688, aproximadamente 689, aproximadamente 690, aproximadamente 691, y aproximadamente 692 nm.

20 Los espectros del compuesto fotoactivo (fotosensibilizante o FS), así como las longitudes de onda para su activación, se han descrito en la técnica. La irradiación del fotosensibilizante administrado se realiza preferiblemente a la longitud de onda absorbida por el fotosensibilizante seleccionado.

25 Como resultado de ser irradiado, se cree que el compuesto fotoactivo en su estado excitado interacciona con otros compuestos para formar intermedios reactivos, tales como oxígeno singulete, que pueden provocar la alteración de las estructuras celulares. Las posibles dianas celulares incluyen la membrana celular, las mitocondrias, las membranas lisosómicas, y el núcleo. Pruebas procedentes de modelos neovasculares y de tumores indican que la oclusión de la vasculatura es el mecanismo principal de la terapia fotodinámica, que se produce por los daños en las células endoteliales, con la posterior adhesión de plaquetas, desgranulación, y formación de trombos.

30 La fluencia durante el tratamiento de irradiación puede variar con amplitud, dependiendo del tipo de tejido, profundidad del tejido diana, y la cantidad de fluido o sangre superpuesto, pero preferiblemente varía de aproximadamente 20-200 julios/cm². Los niveles de irradiación estarán en el intervalo que se emplea generalmente para el tratamiento con TFD de la NVC, tal como se conoce en la técnica. Los niveles típicos para la práctica de la invención están en el intervalo de aproximadamente 12,5, 25, 50, 75 y 100 J/cm². La radiación puede ser 35 suministrada por cualquier fuente conveniente utilizando una longitud de onda absorbida por el fotosensibilizante utilizado. Los ejemplos de fuentes para su uso en los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a cualquier ensamblaje capaz de producir luz visible.

40 La dosis total de la TFD depende del equilibrio de, al menos, la concentración de FS empleada, la intensidad de la luz (tasa de fluencia) y el tiempo de irradiación que determina la energía total. Los valores indicados a continuación para estos parámetros indican el intervalo en que pueden variar; sin embargo, los expertos en la técnica conocen equivalentes de los siguientes y también están dentro del alcance de la invención.

45 La irradiancia varía en general de aproximadamente 150-900 mW/cm², prefiriéndose el intervalo entre aproximadamente 150-600 mW/cm². Sin embargo, puede seleccionarse el uso de irradiancias más altas como eficaces, y tienen la ventaja de acortar el tiempo de tratamiento. Con una TFD con verteporfina, se prefieren unas irradiancias en el intervalo de 300-600 mW/cm². Las tasas preferidas para su uso con porfirinas verdes o BPD en general son de aproximadamente 200 a 250, de aproximadamente 250 a 300, de aproximadamente 300 a 350, de aproximadamente 350 a 400, de aproximadamente 400 a 450, de aproximadamente 450 a 500, y de aproximadamente 500 a 550 mW/cm².

50 Se entiende que la selección de tasas de fluencia particulares variará según la naturaleza de la neovasculatura y del tejido que se está tratando, y de la naturaleza del FS empleado. Sin embargo, las condiciones para la TFD (incluyendo la concentración de FS, la tasa de fluencia, y el tiempo de irradiación) no pueden variar a través de cualquier intervalo arbitrario. Existen restricciones reales que son conocidas por los expertos en la técnica para el uso de cualquier FS en la TFD.

5 Tal como se emplea en la presente, “radiación electromagnética”, a menos que se indique lo contrario, pretende referirse, en general, al intervalo de luz visible del espectro electromagnético, e incluye en general longitudes de onda entre 400 nm y 700 nm. Se pretende que las expresiones “luz visible” y “radiación de luz visible” y sus variaciones se incluyan dentro del alcance de la expresión “radiación electromagnética”. Además, esta expresión también puede utilizarse en la presente para referirse a la radiación electromagnética dentro del espectro ultravioleta (que incluye las longitudes de onda menores que 400 nm) e infrarrojo (que incluye las longitudes de onda mayores que 700 nm).

10 El tiempo óptimo tras la administración del agente fotoactivo hasta el tratamiento con luz también puede variar mucho, dependiendo de la vía de administración y de la forma de administración, y del tejido ocular o trastorno específicos que se están tratando. Unos tiempos típicos después de la administración del agente fotoactivo varían de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 3 horas después del inicio de la infusión del compuesto fotoactivo, preferiblemente de aproximadamente 10-45 minutos, y más preferiblemente de 15-30 minutos. Se ha demostrado que 15 minutos después del comienzo de una infusión de 10 minutos es un tiempo eficaz para una TFD con verteporfina para tratar la NVC predominantemente clásica. Con la NVC oculta puede preferirse un tratamiento con luz retrasado, que sea mayor que 15 minutos pero menor que aproximadamente 45 minutos. Preferiblemente, se proporciona una irradiación entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos después del inicio de una infusión de 10 minutos con verteporfina cuando se tratan lesiones ocultas. En una realización particularmente preferida, la luz se administra 30 minutos después del inicio de una infusión de 10 minutos con verteporfina. La incubación antes de la irradiación puede producirse en la oscuridad o puede suministrarse un nivel bajo de luz durante la administración del FS.

La duración de la irradiación de luz depende de la fluencia deseada; para una irradiancia de 600 mW/cm², una fluencia de 50 J/cm² requiere 83 segundos de irradiación; una fluencia de 150 J/cm² requiere 249 segundos de irradiación. En una TFD con verteporfina, se prefiere una fluencia de entre 30 y 50 J/cm².

Evaluación del tratamiento

25 El examen clínico y la fotografía de fondo generalmente no revelan un cambio de color inmediatamente después de la terapia fotodinámica, aunque se produce un ligero blanqueamiento retiniano en algunos casos después de aproximadamente 24 horas. En general, los efectos de la terapia fotodinámica con respecto a la reducción de la neovascularización pueden verse utilizando técnicas angiográficas de fluoresceína convencionales en periodos especificados después del tratamiento. Los parámetros que se controlan en sujetos o pacientes con DMAE incluyen el avance desde la línea de base de la NVC clásica en la lesión, el avance desde la línea de base de la NVC oculta en la lesión, el cambio desde la línea de base en la dimensión lineal mayor de la lesión NVC completa, el cambio desde la línea de base en el área de la lesión completa que incluye NVC, las características de ocultación y cicatrices naturales (medidas en el estudio de área de disco de fotocoagulación macular, “Macular Photocoagulation Study Disc Area”, MPS DA), el cambio desde la línea de base en el área de la lesión completa más la atrofia circundante (medida en el MPS DA).

40 La eficacia del tratamiento con TFD se mide principalmente mediante la evaluación de la agudeza visual después del tratamiento. Esto se hace utilizando medios similares a los descritos anteriormente. Los parámetros que generalmente se controlan en la evaluación de un protocolo de tratamiento son la ganancia o la pérdida de letras desde la línea de base (por ejemplo, porcentaje de sujetos que ganan/pierden 15 letras o más, porcentaje de sujetos que pierden 30 letras o más, la mejor agudeza visual corregida disminuye en menos de 34 letras, etc.), el tiempo que se tarda en perder letras (por ejemplo, un tiempo para perder 15 o más letras, el tiempo para perder 30 o más letras), y los cambios absolutos desde las puntuaciones de la línea de base de la agudeza visual.

Frecuencia del tratamiento

45 Después del tratamiento inicial con TFD se realiza un examen angiográfico para determinar si el derrame neovascular ha recurrido. Si tras la evaluación angiográfica es evidente que el derrame neovascular ha recurrido, el sujeto puede volver a tratarse.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no limitantes de la invención.

Ejemplo 1: Evaluación de la agudeza visual

1. Instalaciones y equipo de agudeza visual

50 La agudeza visual de los sujetos se mide basándose en el procedimiento desarrollado por el estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS). Se emplea el siguiente equipo:

un conjunto de tres tablas de ensayo de la agudeza visual a distancia Lighthouse (tablas de ETDRS modificadas 1, 2 y R), una caja retroiluminada que proporciona una iluminación de la tablas estandarizada. Las tablas y las cajas son fabricadas y pueden obtenerse en Lighthouse Low Vision Products, 36-02 Northern Boulevard, Long Island, Nueva York, telf: (718)937-6959;

- 5 tablas de agudeza visual, utilizándose las tablas 1 y 2 para ensayar el ojo derecho e izquierdo, respectivamente, y empleándose la tabla R o una tabla de Snellen para la refracción;

caja de agudeza visual;

caja retroiluminada;

- 10 carriles de agudeza visual que emplean las distancias exactas entre los ojos del paciente y las cajas montadas en la pared o en un soporte; y

la técnica de refracción es realizada por un examinador de la agudeza visual certificado.

- 15 Otro equipo requerido para la refracción es la tabla R retroiluminada del conjunto de tablas de agudeza visual de ETDRS (tabla de Bailey-Lovie modificada); marcos de lentes del ensayo; conjunto de lentes con montura metálica, con lentes cilíndricas positivas o negativas; lentes esféricas +0,37 y -0,37; cilindros cruzados de Jackson de 0,25, 0,5 y 1,00 dioptrías; ocluser estenopeico y tejidos.

- 20 En la visita inicial, las gafas que utiliza el paciente para la vista de lejos (si las utiliza) pueden medirse con un lensómetro, y estas mediciones se utilizarán como la refracción aproximada inicial. Las refracciones pueden realizarse con una potencia de cilindro positiva o negativa. Cada centro debe designar un cilindro positivo o negativo y debe utilizar la misma designación a lo largo del estudio. Si el sujeto no lleva gafas para la vista de lejos puede realizarse una retinoscopia o autorrefracción. Cuando ninguno de los métodos indica la corrección, la refracción aproximada inicial debe ser "sin corrección de lentes" o plano. La mejor corrección determinada a partir de la refracción subjetiva en cada visita debe registrarse en el registro de refracción subjetiva mantenido para cada sujeto. En cada visita de seguimiento, la refracción registrada en la visita previa debe utilizarse como la refracción aproximada inicial para cada ojo. Sólo se utiliza la graduación para la distancia de las gafas en el estudio de la línea de base.

- 25 Cada ojo debe refractarse a 2 metros a menos que la agudeza visual medida a esta distancia con la tabla utilizada para la refracción (tabla R) sea peor que 20/320. Cuando la agudeza visual es peor que 20/320, el ojo se refracta a 1 metro con sólo una esfera +2,00 y -2,00. Cuando un sujeto no pueda leer ninguna letra de la línea superior de la tabla R a 1 metro con el ojo que no pertenece al estudio con la refracción aproximada inicial, la visión debe comprobarse con un agujero estenopeico para comprobar si la visión reducida es debida, al menos en parte, a un error refractivo mayor. Si no se obtiene mejoría con el agujero estenopeico, el ojo que no pertenece al estudio está exento de refracción. Sin embargo, la agudeza visual del ojo que no pertenece al estudio puede medirse y registrarse del modo habitual, comenzando primero a los 2 metros, con la corrección refractiva aproximada inicial.

- 35 Los sujetos que llegan al estudio con lentes de contacto pueden refractarse con sus lentes comenzando desde plano. La corrección de las lentes registrada puede ser la corrección final en el marco del ensayo al final de la refracción y el refinamiento esférico en el carril de agudeza visual. Los sujetos afáquicos corregidos, incluyendo los que tienen lentes intraoculares, pueden someterse a una refracción subjetiva como se especifica a continuación. Para los sujetos afáquicos no corregidos, puede añadirse una esfera de +10,00 dioptrías al marco del ensayo como la refracción aproximada inicial.

- 40 En la siguiente tabla 1 se proporciona un resumen de un protocolo refractivo.

Tabla 1: Resumen de un protocolo de refracción

Visión con la mejor corrección (distancia de refracción)	Esfera		Cilindro			Refinamiento esférico	
	Potencia (a)	Incremento	Eje (b)	Potencia (c)	Incremento	Potencia (d)	Incremento
20/20 - 20/80 (2 metros)	+0,50	+0,50	0,50	0,25	+0,25	+0,37	+0,25
	-0,37	-0,25	JCC	JCC	-0,25	-0,37	-0,25
	+0,50	+0,50				+0,37	+0,25
<20/80 - 20/160 (2 metros)	+1,00	+1,00	1,00	1,00	+1,00	+0,50	+0,50
	-1,00	-1,00	JCC	JCC	-1,00	-0,50	-0,50
	+1,00	+1,00				+0,50	+0,50
20/200 - 20/320 (2 metros)	+2,00	+2,00	1,00	1,00	+1,00	+1,00	+1,00
	-2,00	-2,00	JCC	JCC	-1,00	-1,00	-1,00
	+2,00	+2,00				+1,00	+1,00
<20/320 (1 metro)	+2,00	+2,00	Sin ensayo de cilindro			Sin refinamiento	
	-2,00	-2,00					

La secuencia de refracción y ensayo para la mejor agudeza visual corregida se ha indicado en la solicitud provisional de EEUU 60/266.940, presentada el 6 de febrero de 2001.

- 5 La puntuación de mejor agudeza visual corregida puede realizarse como sigue: el examinador registra cada letra identificada correctamente trazando un círculo alrededor de la correspondiente letra en la hoja de trabajo de la agudeza visual. Las letras leídas de forma incorrecta se marcan con una "X", y las letras sobre las que no se hace ninguna conjetura no se marcan en el formulario. Cada letra que se lea correctamente se puntúa como un punto. La puntuación para cada línea (que es cero si ninguna letra se ha leído correctamente) y la puntuación total para cada ojo se registra después de terminar la prueba. Si no se requiere la prueba a 1 metro se puntúan automáticamente 15 puntos para el ensayo de 1 metro. La puntuación total combinada (es decir, la suma de las puntuaciones a 2 y 1 metro) y la fracción de Snellen aproximada, que se determina basándose en la línea más baja leída con uno o menos errores, se registra en la hoja de trabajo de la agudeza visual.

Ejemplo 2: Evaluación de las lesiones y medición del tamaño de la lesión

- 15 Los angiogramas de fluoresceína y las fotografías de fondo de línea de base tomadas de sujetos se evalúan para confirmar las características de fondo y para describir las características de línea de base de las lesiones neovasculares coroidales que es probable que afecten al resultado visual.

Las fotografías de fondo y los angiogramas de fluoresceína se obtienen en una visita de selección, en los 7 días anteriores a la aleatorización. Las fotografías de fondo y los angiogramas de fluoresceína se obtienen en visitas de seguimiento cada tres meses en adelante durante un periodo de hasta dos años.

- 5 Se recomiendan unas cámaras de fondo de 30° o 35° de campo con un aumento dentro del intervalo de 2,4x a 2,6x para el estudio. La cámara de 30° de Zeiss es la cámara más preferida por la superior calidad de la imagen cuando se compara con las otras cámaras disponibles. Una cámara de 45° es aceptable según el protocolo, con la condición de que el aumento siga estando dentro del intervalo aceptable de 2,4x a 2,6x. Las cámaras con campos de 25° o 60° no son aceptables.

Molde de área de disco

- 10 Se empleó el molde del centro WILMER READING CENTER de círculos de área de disco de MPS marcados para la cámara de 30° Zeiss con fecha de 10/96 para determinar el área en angiogramas de fluoresceína de cualquiera de las cámaras identificadas anteriormente. También se empleó para determinar la categoría de tamaño para la dimensión lineal mayor de la lesión que se va a tratar.

Retícula

- 15 En el molde de área de disco se incluye una escala milimétrica (retícula) que es empleada por el oftalmólogo encargado directamente sobre el angiograma para medir la dimensión lineal mayor de la lesión que se va a tratar. Esta retícula se ha utilizado para medir la dimensión lineal mayor de los círculos del molde de área de disco de MPS y crear una tabla de conversión que se encuentra en la tabla 1.

Tabla de conversión (mediciones con retícula de los círculos del área de disco de MPS)

- 20 Para comparar las mediciones del oftalmólogo encargado de la dimensión lineal mayor de la lesión con la evaluación del lector de la dimensión lineal mayor de la lesión se construyó la siguiente tabla para ilustrar el intervalo de tamaño en milímetros de cada categoría de círculos de área de disco de MPS.

Círculos de área de disco	Diámetro sobre el molde (mm)	Diámetro en el ojo ¹ (mm)	Área en el ojo (mm ²)
1	4,5	1,80	2,54
2	6,3	2,52	4,99
3	7,9	3,16	7,84
3,5	8,3	3,32	8,65
4	8,9	3,56	9,95
5	10,2	4,08	13,07
6	11,3	4,52	16,04
9	14,0	5,60	24,62
12	16,0	6,40	32,15
16	18,5	7,40	42,99

¹ Diámetro del molde ÷ 2,5 (aumento medio de la cámara)

Fotografías en la línea de base

5 Se obtuvieron fotografías de fondo a color estereoscópicas de los campos 1 y 2, fotografías sin rojo, y angiogramas de fluoresceína estereoscópicos del ojo del estudio en la línea de base para identificar características de las lesiones neovasculares coroidales (NVC) que puedan afectar al beneficio del tratamiento o al resultado visual.

Angiograma de fluoresceína

Pruebas de NVC (derrame en FA):

10 La secuencia angiográfica de fluoresceína completa se evalúa para determinar si existe un derrame hiperfluorescente coherente con la presencia de NVC. También se registra la presencia de otros componentes de la lesión, que se sabe que son características que ocultan los límites de la NVC, tales como áreas de sangre contiguas, fluorescencia bloqueada, o PED seroso. El lector determina si, en efecto, está presente NVC y si es el componente de la lesión predominante (>50% de la lesión) o si predomina el área afectada por la suma de todos los componentes de ocultación (NVC < 50% de la lesión). Si no hay derrames desde la NVC, se indica una calificación de “no”. Las áreas de tejido fibroso teñido se consideran no componentes de la NVC y se incluyen en la determinación del porcentaje de la lesión que es NVC.

20 El tejido neovascular coroidal puede aparecer en cualquier parte del fondo. El campo 2 se emplea para determinar si el derrame de la neovascularura coroidal subyace al centro geométrico de la zona avascular foveal (subfoveal) o si claramente está fuera del centro foveal (no subfoveal). Sin embargo, dependiendo de la presencia de un tratamiento previo con láser y de anomalías en el epitelio pigmentario retiniano de fondo, a veces puede resultar difícil definir con precisión el centro foveal; sin embargo, en algunos casos el lector puede afirmar con relativa certidumbre que es muy probable que la NVC esté bajo el centro foveal (probablemente subfoveal).

Componentes de la lesión:

25 La lesión neovascular completa se estudia a lo largo del angiograma de fluoresceína para determinar los componentes de la lesión que están presentes. Cada componente de la lesión que puede comprender una lesión neovascular se lista en la presente, y el lector debe identificar si cada componente está definitivamente presente (sí), cuestionablemente presente (cuestionable), o definitivamente ausente (no). Tal como se realiza en el MPS, el lector prepara un seguimiento de vasos de referencia y de componentes de la lesión utilizando el Dokumator y las fotografías disponibles.

30 Se identifican áreas de NVC clásica si el angiograma muestra un área de hiperfluorescencia brillante y bien delimitada en la fase temprana del angiograma, con un derrame de tinte progresivo hacia el espacio retiniano subsensorial superior en la fase tardía del angiograma. Una matriz vascular o tubular está presente a veces. Cuando la NVC clásica está presente, el lector determina el área relativa afectada por este componente y compara esta área con la suma del área afectada por todos los demás componentes de la lesión, si están presentes. El lector determina si el la NVC clásica es el componente predominante de la lesión (>50%) o si predomina el total de los otros componentes (NVC clásica < 50%).

35 La NVC oculta se identifica cuando aparece tinción o derrame desde un desprendimiento de epitelio pigmentario fibrovascular (DEP) o cuando existe un derrame hiperfluorescente al nivel del EPR que representa un derrame tardío de una fuente indeterminada. El DEP fibrovascular representa áreas de elevación irregular del epitelio pigmentario que consisten en una hiperfluorescencia moteada o granular que no es tan brillante como la NVC clásica, y que con frecuencia aparece al minuto o a los dos minutos después de la inyección de fluoresceína (más tarde que en la NVC clásica), con persistencia de tinción o derrame de tinte en los fotogramas tardíos. Un derrame tardío de una fuente indeterminada representa áreas de derrame al nivel del epitelio pigmentario retiniano en la fase tardía del angiograma sin NVC clásica ni DEP fibrovascular discernibles en la fase temprana o media del angiograma que expliquen el derrame.

45 Las áreas de tratamiento previo con láser se identifican cuando los materiales fotográficos muestran zonas de EPR hipopigmentado o atrófico, a menudo con márgenes muy definidos y visualizándose dentro vasos coroidales de gran calibre o a veces incluso la esclerótica desnuda. El angiograma de fluoresceína en general muestra una hipofluorescencia central temprana, seguido de una tinción hiperfluorescente de los márgenes de la zona. A menudo se origina un vaso alimentador hacia el área recurrente de la NVC dentro de un área de tratamiento previo con láser; por tanto, la presencia de un vaso alimentador puede ayudar a reconocer un área de tratamiento previo. Incluso cuando la cicatriz del láser no define el borde de la lesión, el área del tratamiento previo con láser se identifica. Cuando el centro ha indicado que el sujeto sí se ha sometido a un tratamiento previo con láser y no existen pruebas de ello sobre las fotografías, el lector indicará el componente de “sin tratamiento previo con láser”.

50 Cualquier cantidad de sangre que esté contigua a otros componentes de la lesión y que sea lo suficientemente espesa

como para interpretarse que confunde la capacidad del lector para detectar la hiperfluorescencia subyacente procedente de la NVC, si estuviese presente, se considera un componente de la propia lesión. Si la sangre es muy poco espesa no se considera un componente de la lesión, ni tampoco si la sangre, espesa o poco espesa, no está contigua a otros componentes de la lesión.

5 Una fluorescencia bloqueada que esté contigua a otros componentes de la lesión, visualizada en cualquier momento durante el tránsito, se considera un componente de la propia lesión. Esto puede corresponder a una hiperplasia pigmentaria en fotografías del fondo a color o quizás a tejido fibroso, pero no corresponde a sangre visible. Puede estar elevada en algunos puntos pero se percibe como plano al nivel del EPR.

10 Un desprendimiento seroso del epitelio pigmentario que esté contiguo a otros componentes de la lesión también se considera un componente de la propia lesión. Un DEP seroso se identifica cuando existe un grado constante de elevación al epitelio pigmentario, a menudo con forma de cúpula en su contorno, con bordes claramente delimitados. Estas regiones hiperfluorescen de forma temprana, en general con una naturaleza uniforme, y presentan hiperfluorescencia persistente y bordes constantes en las fases tardías del angiograma. No tienen aspecto granular y el perímetro de la configuración a menudo tiene una forma regular y redonda.

15 *Área de la lesión - área de disco de MPS:*

20 La lesión que se está midiendo está compuesta de NVC (NVC clásica más oculta, si están presentes), cicatrices naturales contiguas asociadas con la NVC (tales como fibrosis o atrofia no geográfica que puede teñirse, y no derramarse, durante la angiografía), y características que ocultan los límites de la NVC, tales como sangre contigua, fluorescencia bloqueada (debida a fibrosis o a pigmentación) y/o DEP seroso. El tratamiento previo con láser, si está presente, se considera al abordar la cuestión 9, pero no es un componente de la lesión para su uso en el cálculo del tamaño. Las zonas contiguas de atrofia geográfica no se incluyen en el área.

25 Se emplea el molde de área de disco de MPS Zeiss 30° para todas las fotografías tomadas con cámaras con un aumento que varía de 2,4x a 2,6x. Este molde se coloca directamente sobre un fotograma representativo del angiograma de fluoresceína que incluya todos los componentes de la lesión, antes de un derrame significativo. El molde se centra con referencia al centro de la lesión y se selección al círculo que mejor incorpore todos los aspectos de la lesión. Si la lesión tiene una forma irregular, de modo que una porción o porciones sobresalga del perímetro del círculo, entonces el lector corta esta porción de la lesión del exterior del círculo y la incorpora en porciones disponibles del círculo. Si no existen áreas del círculo "no disponibles" (lo cual significa no ocupadas por lesión) para porciones de la lesión que sobresalen de los márgenes del círculo, entonces será más apropiado seleccionar el siguiente tamaño de círculo. Esta
30 cuestión calcula el área bruta de la mácula central que está afectada por el proceso neovascular coroidal. Las asignaciones categóricas son como sigue: <1, <2, <3, <4, <5, <6, <9, <12, <16 y >16 áreas de disco.

Ejemplo 3: Tratamiento de lesiones neovasculares coroidales ocultas con un TFD con verteporfina

35 Se evaluaron sujetos que tienen, que se sospecha que tienen, o que de otra forma estén afectados por lesiones neovasculares ocultas para la mejor agudeza visual corregida como se indica en el ejemplo 1, y el tamaño de su lesión se determina de modo angiográfico como se indica en el ejemplo 2. Los sujetos se incluyeron si tenían una mejor visión corregida de al menos 50 letras, que corresponde a aproximadamente 20/100, y si tenían una lesión NVC oculta, sin evidencias de NVC clásica. La dimensión lineal mayor de la lesión NVC completa era de 5,4 milímetros, que corresponde a 9 áreas de disco. Los sujetos se evaluaron para la agudeza visual y el tamaño de la lesión aproximadamente 1 semana antes del tratamiento. Los sujetos se asignaron aleatoriamente a un grupo de tratamiento y a un grupo con placebo.

40 Para cada sujeto en el grupo de tratamiento, un vial de 15 mg de verteporfina formulada en liposomas (verteporfina para inyección (Visudyne™) se reconstituyó con 7 ml de agua estéril para inyección para proporcionar 7,5 ml que contenían una concentración final de 2 mg/ml. El volumen del fármaco reconstituido requerido para lograr una dosis de 6 mg/M² (basándose en la altura y el peso del sujeto, calculados con un nomograma) se extrajo del vial y se diluyó con dextrosa al 5% para inyección para preparar un volumen total de infusión de 30 ml. El volumen de infusión total se administró por vía
45 intravenosa a lo largo de 10 minutos utilizando una bomba de jeringa apropiada y un filtro en línea. Quince minutos después del inicio de la infusión se administró luz a la lesión desde un láser de diodo a través de una fibra óptica transmitida a través de una bombilla de ranura y utilizando una lente adecuada. Se aplicó una dosis de luz de 50 J/cm² a una tasa de fluencia de 600 mW/cm², 50 J/cm² (83 segundos de exposición). Cada sujeto en el grupo con placebo recibió un tratamiento idéntico, excepto que la infusión consistió enteramente en 30 ml de dextrosa al 50% para infusión y no
50 contenía verteporfina para inyección.

Los sujetos se evaluaron mediante una angiografía de fluoresceína aproximadamente cada tres meses, y se evaluó su mejor agudeza visual corregida. Los sujetos se volvieron a tratar si se detectan pruebas de derrame de NVC mediante una angiografía de fluoresceína.

La agudeza visual de los sujetos a los 24 meses después del tratamiento inicial se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Impacto de la puntuación de la agudeza visual (AV) de la línea de base y del tamaño de la lesión sobre el resultado de un tratamiento con TFD con verteporfina de la NVC oculta

Agudeza visual	Tamaño de la lesión	Tasa de respuesta de 15 letras ¹		Tasa de respuesta de 15 letras ²		Diferencia AV media	Tamaño de la muestra	
		diferencia V ³ -P ⁴	valor p	diferencia V-P	valor p		n (V)	n (P)
<65 letras	Toda	33,8%	0,0004	27,5%	0,0007	11,7	79	41
<65 letras	≤4 AD	43,8	0,003	19,4	0,03	12,3	36	16
<65 letras	≥4 AD	21,5	0,07	30,0	0,01	9,4	41	25
≥65 letras	Toda	-3,9	0,18	8,5	0,34	1,5	87	51
≥65 letras	≤4 AD	12,5%	0,30	26,8%	0,36	9,3	44	23
≥65 letras	≥4 AD	-24%	0,046	-5,3%	0,65	-3,3	43	27

¹ Porcentaje de sujetos que pierden menos de 15 letras.

² Porcentaje de sujetos que pierden menos de 30 letras.

5 ³ Sujetos tratados con una TFD con verteporfina.

⁴ Sujetos tratados con placebo.

Tal como se emplean en la presente, los términos “un/una” y “cualquier/cualquiera” pretenden incluir cada uno tanto las formas singulares como las formas plurales.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un fotosensibilizante (FS) para su uso en el tratamiento de una lesión neovascular coroidal (NVC) oculta en un sujeto mediante un método que comprende:
- 5 seleccionar un sujeto con una lesión NVC oculta que comprende un componente oculto de >50% y <100% de la lesión y que, tras la evaluación del sujeto, se establece que tiene (a) una lesión pequeña con un tamaño menor que 4 áreas de disco, en el que la definición de tamaño de la lesión se corresponde que el tamaño que se determinaría si se utilizase el molde del centro Wilmer Reading Center del estudio de fotocoagulación macular; (b) una mala agudeza visual menor que 65 letras en una tabla ETDRS antes del tratamiento, o ambos (a) y (b); y
- proporcionar una terapia fotodinámica (TFD) al sujeto que tiene dicha lesión NVC.
- 10 2.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 1, en el que dicha lesión NVC oculta está en un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una degeneración macular asociada a la edad (DMAE).
- 3.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está adaptado para su administración a una concentración que varía entre aproximadamente 2 y 8 mg/m² (FS/superficie específica corporal del sujeto).
- 15 4.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 3, que está adaptado para su administración a una concentración de 6 mg/m².
- 5.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 4, que es una porfirina verde.
- 20 6.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 5, en el que la porfirina verde es BPD-DA, BPD-DB, BPD-MA, BPD-MB, EA6, y B3.
- 7.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 6, en el que la porfirina verde es BPD-MA.
- 25 8.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 5, que está acoplado con un ligando de unión específica.
- 9.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 1 o 2, que se formula con un vehículo.
- 10.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 9, en el que la formulación es un liposoma, una emulsión, o una disolución acuosa.
- 30 11.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 1 o 2, en el que dicha TFD comprende una irradiación con radiación electromagnética que contiene longitudes de onda en el espectro de la luz visible.
- 12.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 11, en el que la irradiación proporciona entre 12,5 J/cm² y 100 J/cm².
- 35 13.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 12, en el que dicha irradiación se produce de 5 a 30 minutos después de la administración de un fotosensibilizante.
- 14.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 1 o 2, que está adaptado para su administración a una concentración que varía entre aproximadamente 10 µg/kg y 100 mg/kg (FS/peso corporal del sujeto).
- 40 15.- El fotosensibilizante para su uso en el tratamiento de una lesión NVC oculta según la reivindicación 6, en el que la porfirina verde es EA6.
- 16.- El uso de un fotosensibilizante (F) para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una lesión neovascular coroidal (NVC) oculta en un sujeto mediante un método que comprende:

ES 2 386 718 T3

5 seleccionar un sujeto con una lesión NVC oculta que comprende un componente oculto de >50% y <100% de la lesión y que, tras la evaluación del sujeto, se establece que tiene (a) una lesión pequeña con un tamaño menor que 4 áreas de disco, en el que la definición de tamaño de la lesión se corresponde que el tamaño que se determinaría si se utilizase el molde del centro Wilmer Reading Center del estudio de fotocoagulación macular; (b) una mala agudeza visual menor que 65 letras en una tabla ETDRS antes del tratamiento, o ambos (a) y (b); y

proporcionar una terapia fotodinámica (TFD) al sujeto que tiene dicha lesión NVC.

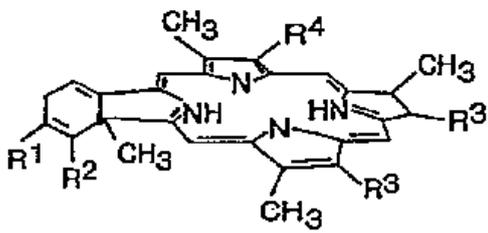


FIG. 1A

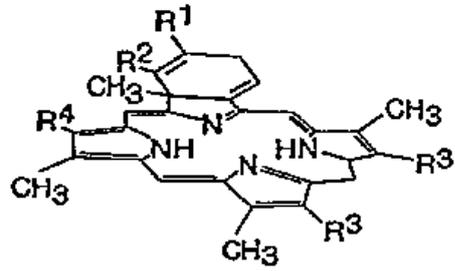


FIG. 1B

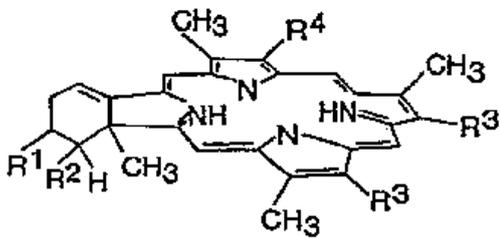


FIG. 1C

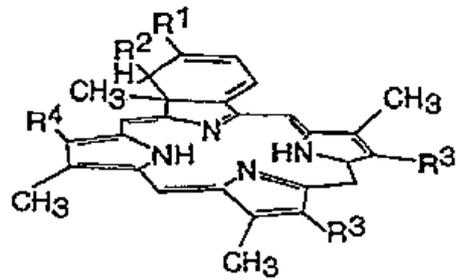


FIG. 1D

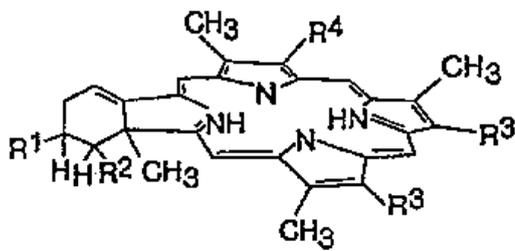


FIG. 1E

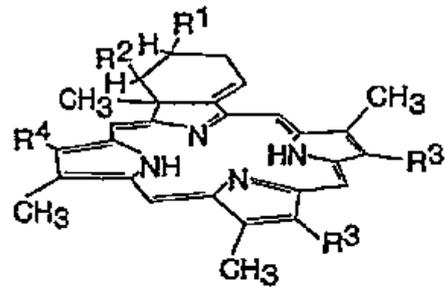


FIG. 1F

Fig 2

