(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 390 314**

(51) Int. CI.:
A61K 49/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06825766 .6**
(96) Fecha de presentación: **11.10.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1986701**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

(54) Título: **Agentes ópticos para uso en cirugía**

(30) Prioridad:
24.02.2006 US 776782 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2012

(73) Titular/es:
MEDIBEACON DEVELOPMENT, LLC (100.0%)
4041 Forest Park Avenue, Suite 250
St. Louis, MO 63108, US

(72) Inventor/es:
DORSHOW, RICHARD B.;
MOORE, DENNIS A.;
RAJAGOPALAN, RAGHAVAN y
DEPIERRO, SCOTT T.

(74) Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

Agentes ópticos para uso en cirugía.

Campo de la invención

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a agentes ópticos para detectar uno o más tejidos del sistema renal de un paciente quirúrgico.

Antecedentes

Esta sección pretende presentar al lector diversos aspectos de la técnica que pueden estar relacionados con diversos aspectos de la presente invención, que se describen y/o reivindican más adelante. Se cree que esta discusión es útil en proporcionar al lector información de los antecedentes para facilitar un mejor entendimiento de los diversos aspectos de la presente invención. Por consiguiente, se debe entender que estas exposiciones son para ser leídas en este contexto, y no como admisiones de la técnica anterior.

Los procedimientos quirúrgicos abdominales y pélvicos conllevan un riesgo de lesión accidental en los tejidos del sistema renal, y en particular, en la vejiga y/o los uréteres. La vejiga es una vesícula hueca, muscular y elástica situada en la parte anterior de la cavidad pélvica. La vejiga sirve como reservorio para la orina hasta que puede ser eliminada del cuerpo a través de la uretra. Los uréteres son delicados conductos musculares de pequeño diámetro que llevan la orina desde los riñones hasta la vejiga. En un individuo sano, los uréteres tienden a ser de aproximadamente 25 cm a aproximadamente 30 cm de largo, y hasta aproximadamente 3 mm de diámetro (J.W. Utrie, Bladder and Ureteral Injury, Clin. Obstet. Gynecol., 1998, 41 (3):755-763; N. Zelenko et al., Normal Ureter Size on Unenhanced Helical CT, Am. J. Roentgenol. 2004, 182:1039-1041). En parte debido a su pequeño diámetro, los uréteres son a menudo difíciles de identificar en un campo quirúrgico. Esto es especialmente cierto en procedimientos laparoscópicos, porque el cirujano tiene generalmente una visión limitada del campo quirúrgico y no puede usar la percepción táctil para ayudar en la identificación de órganos y tejidos. Por tanto, en tales procedimientos hay a menudo un riesgo de que la vejiga pueda ser penetrada involuntariamente, o que los uréteres puedan ser involuntariamente rajados, cortados, ligados, aplastados o lesionados de otro modo.

Las lesiones en la vejiga y el uréter no son complicaciones infrecuentes de la histerectomía. La histerectomía es la segunda cirugía más común entre las mujeres en los Estados Unidos, con más de 600.000 de tales procedimientos realizados cada año (Women's Reproductive Health: Hysterectomy, http://www.cdc.gov/reproductivehealthAA/omensRH/Hysterectomy.htm). La lesión ureteral se produce en aproximadamente 0,5 a 8 por ciento de todas las histerectomías y operaciones pélvicas ginecológicas de rutina, y en aproximadamente 10 por ciento de las histerectomías radicales (S. B. Brandes, Urologic Complications from Pelvic and Vaginal Surgery: How to diagnose and Manage, http://www.urology.wustl.edu/PatientCare/UrologicComplications.asp). La histerectomía laparoscópica se ha hecho más popular en los últimos años debido a sus ventajas sobre los métodos quirúrgicos convencionales (p.ej., incisiones más pequeñas, estancias en hospital reducidas, y vuelta más rápida a las actividades normales). Sin embargo, la histerectomía laparoscópica conlleva generalmente un mayor riesgo de lesión accidental en la vejiga y el uréter en comparación con los procedimientos quirúrgicos convencionales. Como otro ejemplo, se ha reportado que la incidencia de lesión ureteral durante cirugía colorrectal oscila de 0,2 a 4,5% (F. Chahin et al., The Implications of Lighted Ureteral Stenting in Laparoscopic Colectomy, JSLS, 2002, 6:49-52).

La lesión en el tracto urinario puede dar como resultado diversas complicaciones, algunas de las cuales pueden poner en riesgo la vida. Tales complicaciones incluyen dificultades para orinar, incontinencia, inestabilidad del detrusor, obstrucción del intestino, dolor abdominal y/o del costado persistente, infección del tracto urinario, pielonefritis, pérdida de la función renal que puede requerir la extirpación quirúrgica del riñón, fiebre/respuestas corporales a infección grave, y posible muerte. En particular, las lesiones ureterales que se producen durante un procedimiento quirúrgico a menudo no son reconocidas inmediatamente, y pueden por lo tanto conducir a complicaciones muy serias. Tales lesiones ureterales pueden dar como resultado un daño permanente en el riñón, que requiere posiblemente la extirpación de un riñón, y en algunos casos ponen en peligro la vida.

Los métodos para detectar o visualizar un uréter durante la cirugía abdominal o pélvica han implicado generalmente insertar un catéter o endoprótesis iluminado a través de la uretra y vejiga y hacia dentro del uréter. Tales métodos son particularmente populares en procedimientos laparoscópicos, donde la identificación táctil de los uréteres no es posible. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5.423.321, 5.517.997, 5.879.306 y 6.597.941 describen catéteres ureterales iluminados por infrarrojo acoplados con sistemas de detección infrarroja. De manera similar, la patente de EE.UU. Nº 5.954.652 describe un dispositivo de catéter ureteral de doble lumen hecho de material transmisor de la luz, un lumen del cual aloja un filamento de fibra óptica simple capaz de iluminar el catéter con luz visible.

El documento US 2003/232016 muestra el uso in vivo de colorantes fluorescentes para la identificación de nervios.

SOHTELL M. ET AL: ACTA PHYSIOLOGICA SCANDINAVICA, 119, 1983, páginas 313-316, describe el uso de FITC-inulina para medir la tasa de filtración glomerular.

HACKSTEIN ET AL.: J. MAGN. RES. IMAG., vol. 18, 2003, 714-725 muestra el uso de agentes para imagen MRI

(imagen por resonancia magnética) para la medición de la tasa de filtración glomerular.

La colocación de un catéter o endoprótesis ureteral iluminado es un procedimiento altamente invasivo. Algunos cirujanos creen que los catéteres ureterales no previenen las lesiones en el sistema renal, y pueden de hecho predisponer a los pacientes a tales lesiones. Además, la colocación de un catéter o endoprótesis ureteral iluminado está asociada con su propia lista de complicaciones. Por ejemplo, en un estudio de complicaciones asociadas con la colocación de una endoprótesis ureteral iluminada durante colectomía laparoscópica, casi todos los pacientes (98,4%) desarrollaron hematuria macroscópica, que duró aproximadamente tres días. Complicaciones menos frecuentes incluyeron anuria de reflujo, que en algunos casos requirió soporte renal con hemodiálisis durante tres a seis días, e infección del tracto urinario. La colocación de catéteres iluminados también prolongó el tiempo anestésico hasta en 26 minutos de media, aumentando así el coste del procedimiento. Donde se desea la visualización de ambos uréteres, la colocación bilateral de catéteres ureterales puede aumentar la probabilidad y gravedad de estas complicaciones (F. Chahin et al., The Implications of Lighted Ureteral Stenting in Laparoscopic Colectomy, JSLS, 2002, 6:49-52).

Debido al riesgo de lesión en los tejidos del sistema renal durante los procedimientos quirúrgicos abdominales y pélvicos, y debido a las complicaciones asociadas con la colocación de catéteres ureterales iluminados, sería deseable desarrollar un método no invasivo mediante el cual la vejiga y/o uréteres de un paciente quirúrgico puedan ser fácilmente visualizados o detectados. Además, como las lesiones ureterales que se producen durante los procedimientos quirúrgicos a menudo no son reconocidas inmediatamente y pueden dar como resultado complicaciones muy serias, un método que facilitara la detección inmediata de lesiones ureterales durante un procedimiento quirúrgico sería ventajoso.

Aunque la mayoría de lesiones ureterales se producen en pacientes con factores de riesgo no identificables, un método no invasivo para la visualización o detección de los uréteres durante un procedimiento quirúrgico sería particularmente deseable para individuos que tienen un riesgo aumentado de lesión ureteral. Por ejemplo, los pacientes con prolapso y las mujeres embarazadas pueden tener uréteres extremadamente dilatados y finos, y por tanto tienen más riesgo de lesión ureteral. Además, los defectos congénitos en el sistema urinario, tales como duplicación ureteral, pueden alterar la anatomía del sistema renal y aumentar por tanto la probabilidad de lesión en la vejiga y/o uréter durante un procedimiento quirúrgico.

Compendio de la invención

Entre algunos de los diversos aspectos de la presente invención está un agente óptico que se describe en las reivindicaciones. También se describe el uso de uno o más colorantes ópticos en un procedimiento quirúrgico para permitir a un cirujano u otro profesional sanitario demarcar un tejido del sistema renal. Ventajosamente, el cirujano u otro profesional sanitario puede de este modo evitar, acceder y/o evaluar la integridad del tejido antes, durante y/o después del procedimiento quirúrgico.

También se describe un procedimiento para usar un agente óptico en un procedimiento quirúrgico. En este procedimiento, se administra un agente óptico excretable por vía renal a un paciente para causar que el agente óptico aparezca en la orina del paciente. Además, un primer tejido del sistema renal del paciente es irradiado con radiación no ionizante, y el agente es detectado ópticamente en el primer tejido irradiado para demarcar la posición del primer tejido (p.ej., en relación con tejido circundante y/o adyacente).

Alternativamente, un campo quirúrgico de un paciente es irradiado con radiación no ionizante a la vez que un agente óptico excretable por vía renal está situado en un primer tejido del sistema renal del paciente en el campo quirúrgico. El primer tejido es irradiado para detectar el agente óptico en el primer tejido. Un segundo tejido del paciente es manipulado quirúrgicamente después, en base, al menos en parte, a la detección óptica del agente en el primer tejido.

Alternativamente, se administra un agente óptico excretable por vía renal al menos a un tejido de un sistema renal de un paciente, y el (los) tejido(s) es (son) irradiado(s) con radiación no ionizante. El agente óptico es detectado (en base, al menos en parte, a la irradiación del tejido) para determinar si el agente es retenido dentro del (de los) tejido(s) del sistema renal del paciente.

También se describe un kit. Este kit incluye una composición biocompatible e instrucciones para usar la composición para detectar ópticamente un tejido del sistema renal de un paciente. La composición biocompatible incluida en este kit contiene al menos un agente óptico excretable por vía renal.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra el aclaramiento renal de un agente óptico (ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico) en una rata intacta. Los datos fueron generados de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 1.

La FIG. 2 muestra el aclaramiento renal de un agente óptico (ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico) en una rata nefrectomizada bilateralmente. Los datos fueron generados de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 2.

La FIG. 3 muestra una comparación de los datos de las FIGS. 1 y 2.

La FIG. 4 muestra la fluorescencia de un agente óptico (ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico) en el uréter de una rata intacta. Los datos fueron generados de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 3.

La FIG. 5 es una fotografía en color de un campo quirúrgico, que muestra un agente óptico fluorescente (ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico) en el uréter de una rata intacta. El agente óptico se administró de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 3.

La FIG. 6 es una vista ampliada de una parte de la fotografía en color de la FIG. 5.

La FIG. 7 es otra fotografía en color de un campo quirúrgico, tomada en presencia de un filtro de paso largo de 500 nm y que muestra un agente óptico fluorescente (ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico) en el uréter de una rata intacta. El agente óptico se administró de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 3.

Descripción detallada de realizaciones específicas

De acuerdo con la presente invención, uno o más agentes ópticos que son excretables por vía renal al menos parcialmente, se administra(n) a un paciente quirúrgico para causar que el (los) agente(s) óptico(s) aparezcan en la orina del paciente. Una vez ahí, el (los) agente(S) óptico(s) puede(n) ser detectado(s) en el sistema renal del paciente irradiando uno o más tejidos del sistema renal con radiación no ionizante que tiene una longitud de onda que permite la detección óptica del (de los) agente(s) óptico(s). El (los) agente(s) óptico(s) puede(n) de este modo ser utilizados para demarcar un tejido que contiene o contuvo orina para diversos fines.

En una realización, la aparición de un agente óptico en la orina de un paciente permite a un cirujano u otro profesional sanitario distinguir fácilmente entre uno o más tejidos del sistema renal (que contiene la orina) y los tejidos circundantes. El cirujano puede así evitar la lesión accidental en el sistema renal (p.ej., rajado o corte del uréter) durante un procedimiento quirúrgico que implica un órgano o tejido cercano.

Alternativamente, la aparición de un agente óptico en la orina de un paciente permite a un cirujano u otro profesional sanitario identificar y/o delimitar la diana del procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, durante una nefrectomía u otro procedimiento de cirugía implicado en uno o más tejidos del sistema renal, el cirujano u otro profesional sanitario puede identificar fácilmente el riñón u otro tejido renal que contiene orina mediante la detección del agente óptico.

En aún otro método alternativo, la aparición de un agente óptico en la orina de un paciente permite a un cirujano u otro profesional sanitario evaluar la integridad de uno o más tejidos del sistema renal. Por ejemplo, si un agente óptico permanece confinado dentro del sistema renal tras la finalización de un procedimiento quirúrgico, esto indica que el uréter no fue cortado durante el procedimiento quirúrgico, y que la integridad del uréter y otros tejidos del sistema renal no ha sido comprometida. En contraste, si el uréter u otro tejido del sistema renal ha sido dañado, el cirujano u otro profesional sanitario puede identificar fácilmente la ubicación de tal daño (p.ej., observando la salida de colorante del sitio del daño).

En general, el paciente quirúrgico o paciente es un ser humano u otro animal de sangre caliente que es un candidato para, se está sometiendo, o se ha sometido a cualquier procedimiento quirúrgico que implica un tejido u órgano ubicado en la región abdominal o pélvica y/o en donde la cavidad abdominal es penetrada al menos parcialmente. En una realización, el paciente es un paciente humano. En otra realización, el paciente es un animal no humano que es sometido a cirugía abdominal o pélvica. Por ejemplo, en animales no humanos que se someten a ooforectomía (también conocida como ovariotomía o esterilización), se pueden usar los procedimientos de la presente invención para evitar una lesión accidental en el uréter y/o otros tejidos del sistema renal.

I. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

En general, el agente óptico se puede usar en conjunción con un abanico de métodos quirúrgicos. Por ejemplo, el agente óptico se puede usar en procedimientos “abiertos” o en cirugías mínimamente invasivas, denominadas a veces cirugías de tirita o de ojo de cerradura. En procedimientos abiertos, se hace una incisión suficientemente grande para exponer el área operativa entera con un escalpelo u otro cuchillo. En cirugías mínimamente invasivas, se hacen típicamente una o más incisiones mucho más pequeñas, a través de las cuales se puede insertar un laparoscopio y/o otras herramientas endoscópicas para permitir a un cirujano ver y/o manipular quirúrgicamente los órganos y/o tejidos de un paciente.

Los procedimientos quirúrgicos en los que se pueden usar los procedimientos para ayudar a un cirujano incluyen, por ejemplo, histerectomía total o parcial, ooforectomía, ligación tubal, extirpación quirúrgica de quistes ováricos, reparación anterior de la pared vaginal, sección cesárea, reparación de un prolapso pélvico, resección de masa pélvica, extirpación de una trompa de Falopio, adnexectomía (extirpación de una trompa de Falopio y un ovario), extirpación de un embarazo ectópico, vasectomía, prostatectomía, cirugía de reparación de hernias, colectomía, colecistectomía, apendectomía, cirugía hepatobiliar (p.ej., cirugía de transplante de hígado o extirpación de la vesícula biliar), esplenectomía, pancreatectomía distal o total, el procedimiento de Whipple, extirpación de tumores inflamatorios o malignos en las regiones abdominal o pélvica, linfadenectomía abdominal o pélvica (extirpación de

nodos linfáticos), y otros procedimientos quirúrgicos realizados en las regiones abdominal o pélvica.

En diversos grados, estos y otros procedimientos quirúrgicos realizados en el abdomen o cavidad pélvica conllevan un riesgo de daño accidental en los tejidos del sistema renal, y en particular, en el uréter. El riesgo de daño en el uréter y otros tejidos del sistema renal es especialmente alto en procedimientos quirúrgicos laparoscópicos, porque el cirujano tiene una visión limitada del área quirúrgica y es incapaz de usar la percepción táctil para identificar estas estructuras. En una realización, por lo tanto, se administran uno o más agentes ópticos para evitar tal daño accidental, permitiendo a un cirujano distinguir uno o más tejidos del sistema renal de los tejidos circundantes. Por ejemplo, el procedimiento permite a un cirujano distinguir uno o más tejidos del sistema renal de tejidos de los sistemas reproductores masculino o femenino, tejidos del tracto digestivo, el páncreas, la vesícula biliar, el hígado, el conducto biliar y/o el bazo. El procedimiento también permite a un cirujano distinguir uno o más tejidos del sistema renal de arterias cercanas, venas, vasos linfáticos y otros tejidos.

Como se apuntó previamente, se discute el uso de uno o más agentes ópticos para demarcar al menos un tejido del sistema renal de un paciente durante un procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, el procedimiento se puede usar para permitir al cirujano u otro individuo sanitario evitar el (los) uréter(es), la vejiga y/o la uretra. En un individuo sano, la orina fluye desde los riñones a través del uréter y se recoge en la vejiga, donde es almacenada hasta que se elimina del cuerpo a través de la uretra. Por tanto, en el procedimiento, la detección del (de los) agente(s) óptico(s) en el uréter y la vejiga es posible debido a la acumulación del (de los) agente(s) en la orina presente en esas estructuras. La detección del (de los) agente(s) óptico(s) en la uretra es posible, por ejemplo, donde el residuo de orina que contiene los agentes ópticos está presente en la paredes de la uretra, o donde un catéter urinario facilita el flujo continuo de orina a través de la uretra.

Alternativamente, se puede usar uno o más agentes ópticos para demarcar la diana de un procedimiento quirúrgico. Tales procedimientos quirúrgicos incluyen, por ejemplo, nefrectomía, cirugía de transplante renal, resección de un segmento ureteral durante la extirpación de un tumor, cirugía de suspensión del cuello de la vejiga, y extirpación quirúrgica de piedras de riñón.

El uso del (de los) agente(s) óptico(s) para evaluar la integridad del sistema renal también se describe. Tal evaluación se puede hacer antes, durante, y/o después de un procedimiento quirúrgico realizado sobre el sistema renal y/u otro órgano y/o tejido en la región abdominal y/o pélvica. El confinamiento del agente óptico en los tejidos del sistema renal indica que no se ha producido daño en el sistema renal (p.ej., corte en el uréter). Si se ha producido daño o lesión en un tejido del sistema renal, el procedimiento de la presente invención permite a un cirujano identificar rápidamente la ubicación de tal daño o lesión (p.ej., observando la salida de colorante del sitio del daño).

El uso del (de los) agente(s) óptico(s) para detectar uno o más tejidos del sistema renal durante un procedimiento laparoscópico diagnóstico también se describe.

Dependiendo de la técnica quirúrgica empleada, la presencia del agente óptico en un primer tejido puede ser detectada irradiando el campo quirúrgico entero. Este método se podría usar, por ejemplo, en procedimientos quirúrgicos abiertos. Alternativamente, se puede iluminar sólo una parte del campo quirúrgico o el (los) sitio(s) específico(s) a ser monitorizado(s), por ejemplo, usando un laparoscópico y otra herramienta endoscópica.

En general, se puede usar cualquier fuente de irradiación capaz de proporcionar radiación no ionizante de una longitud de onda deseada. Por ejemplo, en una realización, la iluminación de la sala de operaciones (p.ej., iluminación fluorescente o incandescente) emite luz de la longitud de onda deseada. En otra realización, la fuente de irradiación es un láser. En aun otra realización, la fuente de irradiación es una luz manual. Otras fuentes de irradiación que se pueden usar incluyen catéteres iluminados, endoscopios, sondas de fibra óptica, diodos emisores de luz (LEDs), bandas de cabeza iluminadas (también llamados luces de cabeza), y similares. Se puede emplear también un instrumento quirúrgico que contiene o está configurado con un sistema de iluminación. Los ejemplos de tales instrumentos incluyen los instrumentos de fibra óptica disponibles en BioSpec (Moscú, Rusia) y la herramienta de fibra óptica TC-I para terapia fotodinámica con punta de aguja fina para irradiar tumores intersticiales (http://www.biospec.ru/_fiber_Optics_e.html).

Se puede usar en la presente invención cualquiera de los métodos ópticos de detección disponibles en la técnica. Las medidas espectroscópicas pueden ser separadas en tres amplias categorías: absorbancia, dispersión/ reflectancia, y emisión. Los ensayos de absorbancia implican relacionar la cantidad de luz incidente que es absorbida por una muestra con el tipo y número de moléculas en la muestra. Por ejemplo, en caso de la medida de absorbancia, es deseable que la longitud de onda de la radiación no ionizante que se usa sea una que sea absorbida por el agente óptico. Lo más comúnmente, la absorbancia se mide indirectamente estudiando la porción de luz incidente que emerge de la muestra. Las pruebas de dispersión son similares a la absorbancia en que la medida se basa en la cantidad de luz incidente que emerge o es transmitida de la muestra o tejido. Sin embargo, en el caso de la dispersión, la señal aumenta con el número de interacciones, mientras que en el caso de la absorbancia, la señal es inversamente proporcional a las interacciones. Las pruebas de emisión se centran en las emisiones electromagnéticas de una muestra distintas de la luz incidente. En cada caso, las medidas pueden ser de amplio espectro o específicas a frecuencias, dependiendo de la prueba particular. Lo más comúnmente, las pruebas

de emisión implican la medida de la luminiscencia.

La luminiscencia es la emisión de luz desde estados electrónicos excitados de átomos o moléculas. La luminiscencia se refiere generalmente a todas clases de emisión de luz, excepto incandescencia, y puede incluir fotoluminiscencia, quimioluminiscencia y electroquimioluminiscencia, entre otros. En la fotoluminiscencia, que incluye fluorescencia y fosforescencia, el estado electrónico excitado es creado por la absorción de radiación electromagnética. Las pruebas de luminiscencia implican detección e interpretación de una o más propiedades de la luminiscencia o proceso asociado a luminiscencia. Estas propiedades incluyen intensidad, espectro de excitación y/o emisión, polarización, tiempo de vida y transferencia de energía, entre otros. Estas propiedades también incluyen propiedades independientes del tiempo (estado estable) y/o dependientes del tiempo (resueltos en tiempo) de la luminiscencia. Las pruebas de luminiscencia representativas incluyen intensidad de fluorescencia (FLINT), polarización de fluorescencia (FP), transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET), tiempo de vida de fluorescencia (FLT), fluorescencia de reflexión interna total (TIRF), espectroscopía de correlación de fluorescencia (FCS), fotoblanqueado tras recuperación de fluorescencia (FRAP) y transferencia de energía de resonancia de bioluminiscencia (BRET), entre otros. A modo de ejemplo, cuando se usa un agente óptico fluorescente en la presente invención, es deseable que la longitud de onda de la radiación no ionizante sea tal que excite al agente óptico. Esta excitación causa que la molécula emita parte de la energía absorbida a una longitud de onda diferente, y la emisión puede ser detectada usando técnicas fluorométricas como las descritas anteriormente. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la técnica de detección más apropiada en base a, en parte, el (los) agente(s) óptico(s) administrado(s), el tejido a ser detectado, y el tipo de procedimiento quirúrgico implicado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el cirujano podrá ver el agente óptico en el campo quirúrgico. Otras realizaciones emplean un agente óptico que puede ser detectado usando un instrumento laparoscópico.

Tras la irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda apropiada, un agente óptico se puede detectar por medios visuales u otros medios ópticos. Por ejemplo, la detección óptica se puede conseguir usando el ojo sin ayuda o mediante uno o más dispositivos formadores de imágenes o detectores (p.ej., una cámara, dispositivo de carga acoplada (CCD), tubo fotomultiplicador (PMT), diodo de avalancha, fotodiodos), o detección que implica una etapa de procesamiento electrónico (p.ej., detectar, aumentar, procesar, analizar, cuantificar o manipular de otro modo una señal usando software u otros medios).

II. COLORANTES/AGENTES ÓPTICOS

Los agentes ópticos (también denominados colorantes ópticos) usados en el procedimiento son excretables por vía renal al menos parcialmente. Esto es, tras su administración a un paciente, al menos una fracción de la dosis administrada del agente óptico será excretada por medio del sistema renal. En general, el tamaño e hidrofobicidad de un agente farmacéutico o diagnóstico tiende a influir en la ruta por la que es excretado cuando es administrado a un paciente. Las moléculas hidrófilas pequeñas tienden a ser excretadas por el sistema renal, mientras que las moléculas hidrófobas, más grandes, tienden a ser excretadas por la ruta hepatobiliar. Por tanto, en general, los agentes ópticos empleados en el procedimiento son preferiblemente relativamente más pequeños en tamaño y/o relativamente más hidrófilos que los colorantes excretados predominantemente por la ruta hepatobiliar. Los agentes ópticos pueden ser acoplados o asociados con restos que les hacen más hidrófilos y por tanto aumentan su capacidad de ser excretados por el sistema renal. Por ejemplo, un agente quelante hidrófilo, tal como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DPTA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecanotetraacético (DOTA), o sus derivados, pueden ser unidos a un agente óptico. El grado al que un agente óptico es excretado por vía renal puede ser determinado empíricamente por un procedimiento tal como el descrito en la presente memoria en los Ejemplos 1 y 2 o por otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Preferiblemente, el (los) agente(s) óptico(s) no está/están asignados como diana. Esto es, el (los) agente(s) óptico(s) no está/están asociados con un vehículo o conjugado que aumente la selectividad del agente óptico para la localización en un órgano o tejido particular. En lugar de eso, cualquier agente óptico biocompatible que se excrete por el sistema renal y que sea capaz de ser detectado en el mismo se puede usar en el procedimiento y el kit.

Los agentes ópticos excretables por vía renal de la presente invención son generalmente cromóforos o fluoróforos, y similares. Los máximos óptimos de absorción o excitación para los agentes ópticos variarán dependiendo del agente óptico empleado, pero en general, los agentes ópticos de la presente invención absorberán o serán excitados por la luz en el intervalo de ultravioleta (UV), visible o infrarrojo (IR) del espectro electromagnético. Por ejemplo, la radiación no ionizante empleada en el procedimiento de la presente invención puede oscilar en longitud de onda de aproximadamente 350 nm a aproximadamente 1200 nm.

Los agentes ópticos ilustrativos incluyen los fenilxantenos, fenotiazinas, fenoselenazinas, cianinas, indocianinas, escuarinas, dipirrolopirimidonas, antraquinonas, tetracenos, quinolinas, pirazinas, acridinas, acridonas, fenantridinas, colorantes azo, rodaminas, fenoxazinas, azulenos, azaazulenos, colorantes de trifenilmetano, indoles, benzoindoles, indocarbocianinas, benzoindocarbocianinas, y derivados de BODIPY™ que tienen la estructura general de 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno, y/o conjugados y/o derivados de cualquiera de estos. Agentes ópticos específicos que se pueden usar en el procedimiento incluyen, por ejemplo, fluoresceína, conjugados de fluoresceína-ácido poliaspártico, conjugados de fluoresceína-ácido poliglutámico, conjugados de fluoresceína-

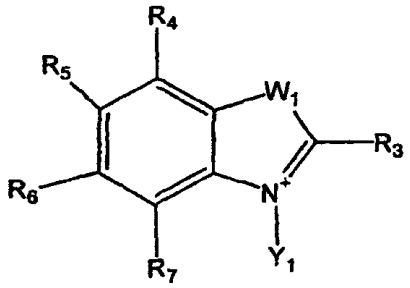
poliarginina, verde de indocianina, conjugados de indocianina-ácido dodecaaspártico, conjugados de indocianina (NIRD)-ácido poliaspártico, azul de isosulfano, disulfonatos de indol, disulfonato de benzoindol, bis(etilcarboximetil)indocianina, bis(pentilcarboximetil)indocianina, sulfonatos de polihidroxiindol, sulfonato de polihidroxibenzoindol, sulfonato de indol heteroatómico rígido, ácido indocianinabispropanoico, ácido indocianinabishexanoico, 3,6-diciano-2,5-[(N,N,N',N'-tetrakis(carboximetil)amino]pirazina, ácido 3,6-[(N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxietil)amino]pirazina-2,5-dicarboxílico, ácido 3,6-bis(N-azatedino)pirazina-2,5-dicarboxílico, ácido 3,6-bis(N-morfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico, ácido 3,6-bis(N-piperazino)pirazina-2,5-dicarboxílico, ácido 3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico, S-óxido del ácido 3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico, S,S-dióxido de 2,5-diciano-3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina, tetrasulfonato de indocarbocianina, cloroindocarbocianina, y ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico (véanse los Ejemplos 1-2 en la presente memoria), y ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico (véase el Ejemplo 3 en la presente memoria).

En una realización ilustrativa, el agente óptico es excitado por luz que tiene una longitud de onda en el intervalo azul de la parte visible del espectro electromagnético (de aproximadamente 430 nm a aproximadamente 500 nm) y emite a una longitud de onda en el intervalo verde de la parte visible del espectro electromagnético (de aproximadamente 520 nm a aproximadamente 565 nm). Por ejemplo, los colorantes de fluoresceína pueden ser excitados con luz con una longitud de onda de aproximadamente 488 nm y tienen una longitud de onda de emisión de aproximadamente 520 nm. Como otro ejemplo, el ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico puede ser excitado con luz que tiene una longitud de onda de aproximadamente 470 nm y fluoresce a una longitud de onda de aproximadamente 532 nm (véase el Ejemplo 3 y la FIG. 4 en la presente memoria).

En otra realización, las longitudes de onda de excitación y emisión del agente óptico pueden caer en el intervalo del infrarrojo cercano del espectro electromagnético. Por ejemplo, los colorantes de indocianina, tal como el verde de indocianina, pueden ser excitados con luz con una longitud de onda de aproximadamente 780 nm y tienen una longitud de onda de emisión de aproximadamente 830 nm.

A modo de ejemplo, los agentes ópticos incluyen los representados por las Fórmulas 1 a 8 a continuación. Los agentes ópticos de las Fórmulas 1-6 son hidrófilos y absorben luz en las regiones visible e infrarrojo cercano del espectro electromagnético.

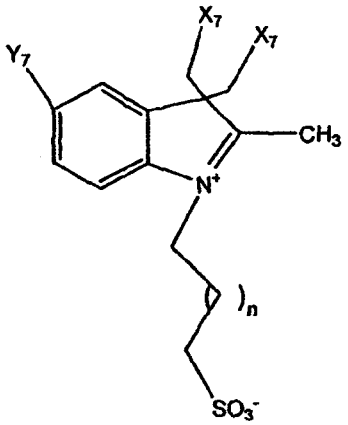
En un grupo de realizaciones, los compuestos para uso como agentes ópticos corresponden a la Fórmula 1:



Fórmula 1

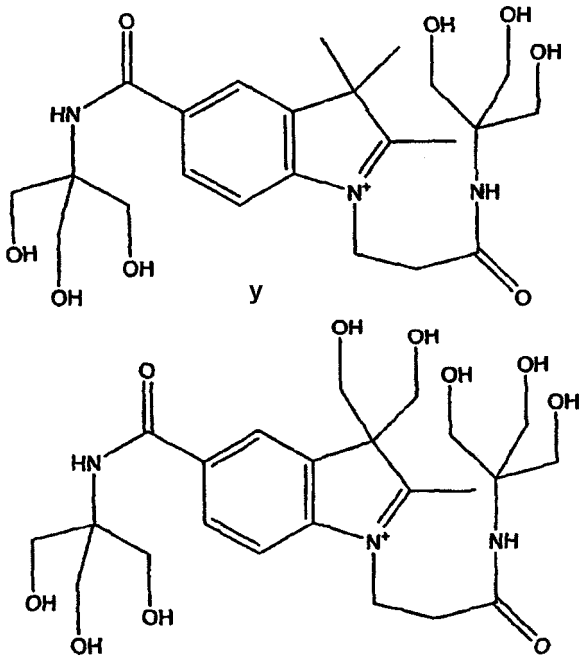
donde R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7, e Y_1, se seleccionan independientemente de -H, alcoxilo C_1-C_{10}, polialcoxialquilo C_1-C_{10}, polihidroxialquilo C_1-C_{20}, polihidroxiarilo C_5-C_{20}, derivados de glucosa de grupos R, sacáridos, amino, aminoalquilo C_1-C_{10}, ciano, nitro, halógeno, péptidos hidrófilos, arilpolisulfonatos, alquilo C_1-C_{10}, arilo C_1-C_{10}, $-SO_3T$, $-CO_2T$, -OH, $-(CH_2)_aSO_3T$, $-(CH_2)_aOSO_3T$, $-(CH_2)_aNHSO_3T$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aPO_3HT$, $-(CH_2)_aPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOPO_3HT$, $-(CH_2)_aOPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-CH_2(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_c\text{-}CH_2\text{-}OH$, $-(CH_2)_d\text{-}CO_2T$, $-CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_e\text{-}CH_2\text{-}CH_2T$, $-(CH_2)_f\text{-}NH_2$, $-CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_g\text{-}CH_2\text{-}NH_2$, $-(CH_2)_h\text{-}N(R_a)\text{-}(CH_2)_i\text{-}CO_2T$ y $-(CH_2)_j\text{-}N(R_b)\text{-}CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_k\text{-}CH_2\text{-}CO_2T$; donde W_1 puede ser $-CR_cR_d$, -O-, $-NR_c$, -S- o -Se; a, b, d, f, h, i y j varían independientemente de 1-10; c, e, g y k varían independientemente de 1-100; R_a, R_b, R_c y R_d se definen de la misma manera que Y_1; y T es bien H o bien una carga negativa.

En una realización ilustrativa, el compuesto es un disulfonato de indol que cae dentro de la clase de compuestos representados por la Fórmula 1 y que tienen la estructura:



n = 1-3; X_7 = H, OH; Y_7 = H, SO_3^-,CO_2H, CH_2CO_2H, CH_2OH

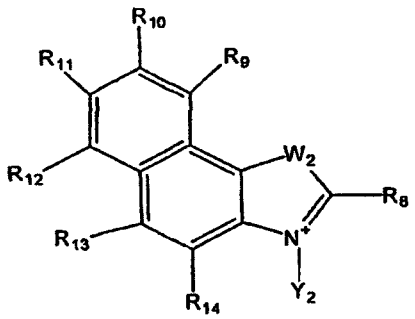
En otra realización ilustrativa, el compuesto es un polihidroxiindol que cae dentro de la clase de compuestos representados por la Fórmula 1 y que tienen estructuras tales como:



y

Se describen métodos para la preparación sintética de tales disulfonatos de indol y polihidroxiindoles en la patente de EE.UU. Nº 6.887.854.

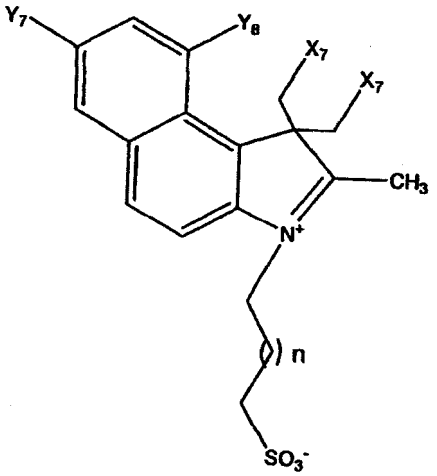
En otro grupo de realizaciones, los compuestos para uso como agentes ópticos en los procedimientos de la presente invención corresponden a la Fórmula 2:



Fórmula 2

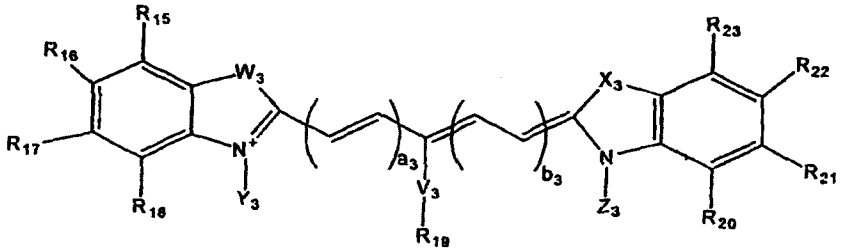
donde R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} e Y_2 se seleccionan independientemente de -H, alcoxilo C_1-C_{10}, polialcoxialquilo C_1-C_{10}, polihidroxialquilo C_1-C_{20}, polihidroxiarilo C_5-C_{20}, derivados de glucosa de grupos R, sacáridos, amino, aminoalquilo C_1-C_{10}, ciano, nitro, halógeno, péptidos hidrófilos, arilpolisulfonatos, alquilo C_1-C_{10}, arilo C_1-C_{10}, $-SO_3T$, $-CO_2T$, -OH, $-(CH_2)_aSO_3T$, $-(CH_2)_aOSO_3T$, $-(CH_2)_aNHSO_3T$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aPO_3HT$, $-(CH_2)_aPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOPO_3HT$, $-(CH_2)_aOPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-CH_2(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_c\text{-}CH_2\text{-}OH$, $-(CH_2)_d\text{-}CO_2T$, $-CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_e\text{-}CH_2\text{-}CH_2T$, $-(CH_2)_f\text{-}NH_2$, $-CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_g\text{-}CH_2\text{-}NH_2$, $-(CH_2)_h\text{-}N(R_a)\text{-}(CH_2)_i\text{-}CO_2T$ y $-(CH_2)_j\text{-}N(R_b)\text{-}CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_k\text{-}CH_2\text{-}CO_2T$; W_2 se selecciona de $-CR_cR_d$, -O-, $-NR_c$, -S- y -Se; a, b, d, f, h, i y j varían independientemente de 1-10; c, e, g y k varían independientemente de 1-100; R_a, R_b, R_c y R_d se definen de la misma manera que Y_2; y T es bien H o bien una carga negativa.

En una realización ilustrativa, el compuesto es un disulfonato de benzoindol que cae dentro de la clase de compuestos representados por la Fórmula 2 y que tienen la estructura:



Se describen métodos para la preparación sintética de tales disulfonatos de benzoindol en la patente de EE.UU. Nº 6.887.854.

En aún otro grupo de realizaciones, los colorantes de cianina para uso como agentes ópticos en los procedimientos de la presente invención corresponden a la Fórmula 3:

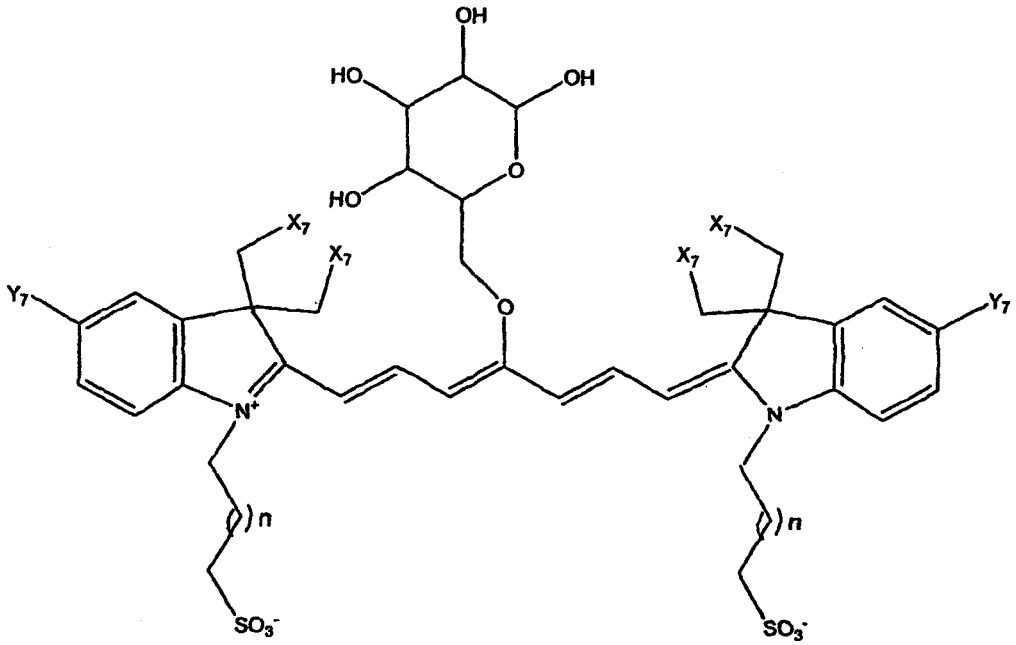


Fórmula 3

donde R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, Y_3 y Z_3 se seleccionan independientemente de -H, alcoxilo C_1-C_{10}, polialcoxialquilo C_1-C_{10}, polihidroxialquilo C_1-C_{20}, polihidroxiarilo C_5-C_{20}, derivados de glucosa de grupos R, sacáridos, amino, aminoalquilo C_1-C_{10}, ciano, nitro, halógeno, péptidos hidrófilos, arilpolisulfonatos, alquilo C_1-C_{10}, arilo C_1-C_{10}, $-SO_3T$, $-CO_2T$, -OH, $-(CH_2)_aSO_3T$, $-(CH_2)_aOSO_3T$, $-(CH_2)_aNHSO_3T$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aPO_3HT$, $-(CH_2)_aPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOPO_3HT$, $-(CH_2)_aOPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-CH_2(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_c\text{-}CH_2\text{-}OH$, $-(CH_2)_d\text{-}CO_2T$, $-CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}$

$CH_2)_e$-CH_2-CH_2T, -$(CH_2)_f$-NH_2, -CH_2-$(CH_2$-O-$CH_2)_g$-CH_2-NH_2, -$(CH_2)_h$-$N(R_a)$-$(CH_2)_i$-CO_2T y -$(CH_2)_j$-$N(R_b)$-CH_2-$(CH_2$-O-$CH_2)_k$-CH_2-CO_2T; W_3 y X_3 se seleccionan independientemente de -CR_cR_d, -O-, -NR_c, -S- y -Se; V_3 es un enlace simple o se selecciona de -O-, -S-, -Se- y -NR_a; a, b, d, f, h, i y j varían independientemente de 1-10; c, e, g y k varían independientemente de 1-100; a_3 y b_3 varían de 0 a 5; R_a, R_b, R_c y R_d se definen de la misma manera que Y_3; y T es bien H o bien una carga negativa.

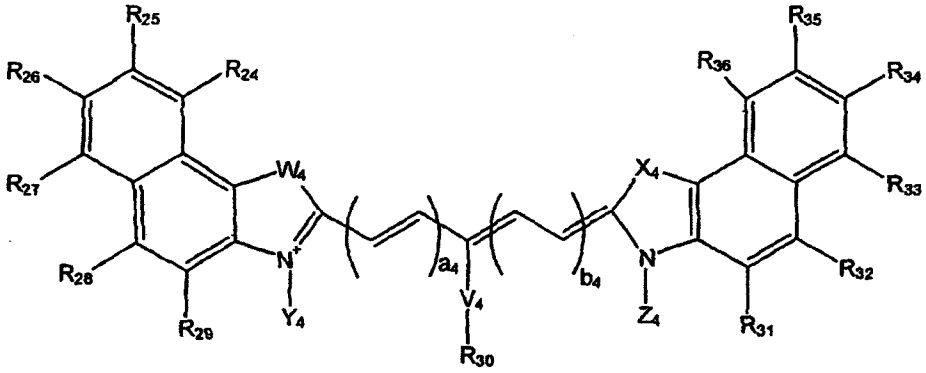
En una realización ilustrativa, el colorante de cianina es un sulfonato de polihidroxiindol que cae dentro de la clase de compuestos representados por la Fórmula 3 y que tienen la estructura:



n = 1-3; X_7 = H, OH; Y_7 = H, SO_3^-, CO_2H, CH_2CO_2H; CH_2OH

Se describen métodos para la preparación sintética de tales sulfonatos de polihidroxiindol en la patente de EE.UU. Nº 6.887.854.

En otro grupo de realizaciones, los colorantes de indocianina para uso como agentes ópticos en los procedimientos de la presente invención corresponden a la Fórmula 4:

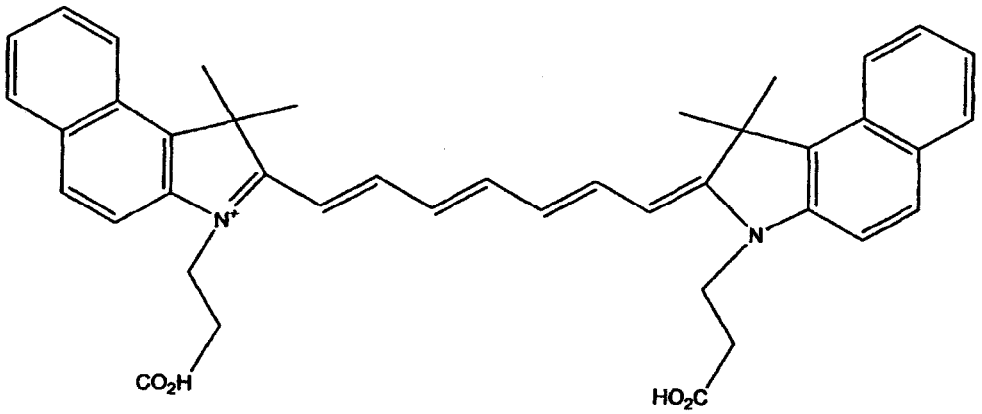


Fórmula 4

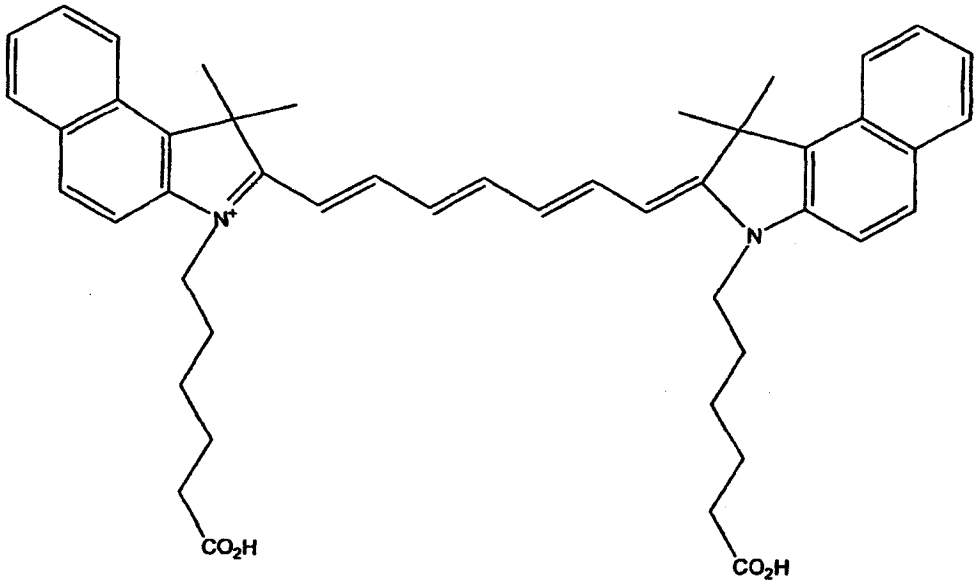
donde R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, Y_4 y Z_4 se seleccionan independientemente de -H, alcoxilo C_1-C_{10}, polialcoxialquilo C_1-C_{10}, polihidroxialquilo C_1-C_{20}, polihidroxiarilo C_5-C_{20}, derivados de glucosa de grupos R, sacáridos, amino, aminoalquilo C_1-C_{10}, ciano, nitro, halógeno, péptidos hidrófilos, arilpolisulfonatos, alquilo C_1-C_{10}, arilo C_1-C_{10}, -SO_3T, -CO_2T, -OH, -$(CH_2)_aSO_3T$, -$(CH_2)_aOSO_3T$, -$(CH_2)_aNHSO_3T$, -$(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bSO_3T$, -$(CH_2)_aOCO(CH_2)_bSO_3T$, -$(CH_2)_aCONH(CH_2)_bSO_3T$, -$(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bSO_3T$, -$(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bSO_3T$, -$(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bSO_3T$, -$(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bSO_3T$, -$(CH_2)_aPO_3HT$, -$(CH_2)_aPO_3T_2$, -$(CH_2)_aOPO_3HT$, -$(CH_2)_aOPO_3T_2$, -$(CH_2)_aNHPO_3HT$, -$(CH_2)_aNHPO_3T_2$, -$(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3HT$, -$(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3T_2$, -$(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3HT$, -$(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3T_2$, -$(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3HT$, -$(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, -$(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3HT$, -$(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3T_2$, -$(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3HT$, -

$(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-CH_2(CH_2-O-CH_2)_c-CH_2-OH$, $-(CH_2)_d-CO_2T$, $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_e-CH_2-CH_2T$, $-(CH_2)_f-NH_2$, $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_g-CH_2-NH_2$, $-(CH_2)_h-N(R_a)-(CH_2)_i-CO_2T$ y $-(CH_2)_j-N(R_b)-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_k-CH_2-CO_2T$; W_4 y X_4 se seleccionan independientemente de $-CR_cR_d$, -O-, $-NR_c$, -S- y -Se; V_4 es un enlace simple o se selecciona de -O-, -S-, -Se- y $-NR_a$; a_4 y b_4 varían de 0 a 5; a, b, d, f, h, i y j varían independientemente de 1-10; c, e, g y k varían independientemente de 1-100; R_a, R_b, R_c y R_d se definen de la misma manera que Y_4; y T es bien H o bien una carga negativa.

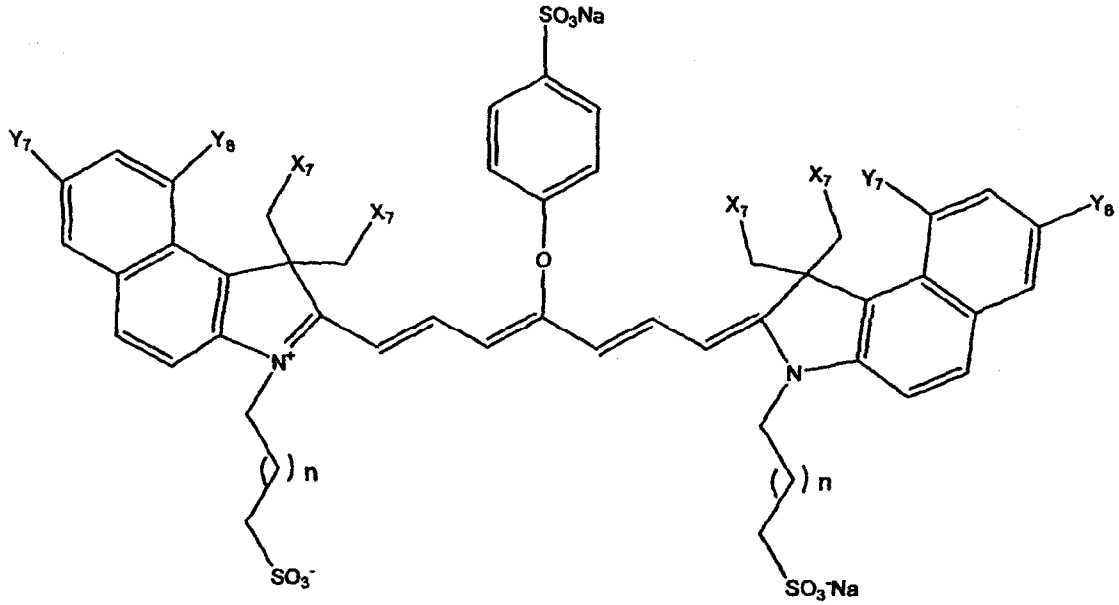
En una realización ilustrativa, el colorante de indocianina correspondiente a la Fórmula 4 es bis(etilcarboximetil)indocianina:



En otra realización ilustrativa, el colorante de indocianina correspondiente a la Fórmula 4 es bis(pentilcarboximetil)indocianina:



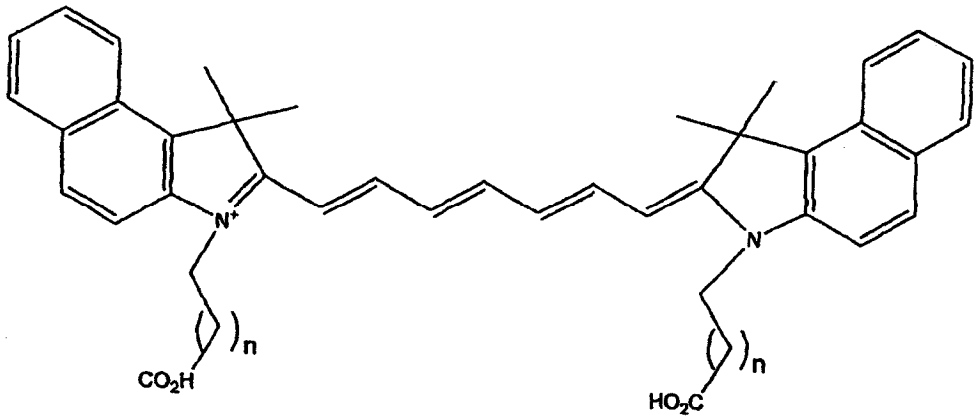
En aún una realización ilustrativa, el colorante de indocianina es un sulfonato de polihidroxiindol que cae dentro de la clase de compuestos representados por la Fórmula 4 y que tienen la estructura:



n = 1-3; X_7 = H, OH; Y_7 = H, SO_3^-, CO_2H, CH_2CO_2H, CH_2OH

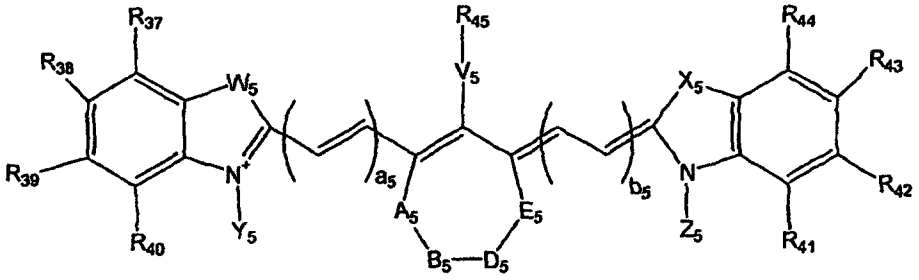
Se describen métodos para la preparación sintética de tales sulfonatos de polihidroxiindol, y para bis(etilcarboximetil)indocianina y bis(pentilcarboximetil)indocianina, en la patente de EE.UU. Nº 6.887.854.

En otra realización ilustrativa, el colorante de indocianina es un colorante de ácido indocianinabispropanoico (n = 1) o un colorante de ácido indocianinabishexanoico (n = 4) que caen dentro de la clase de compuestos representados por la Fórmula 4 y que tienen la estructura:



Se describen métodos para la preparación sintética de colorante de ácido indocianinabispropanoico y de colorante de ácido indocianinabishexanoico en la patente de EE.UU. Nº 6.761.878.

En aún otro grupo de realizaciones, los colorantes de cianina para uso como agentes ópticos en los procedimientos de la presente invención corresponden a la Fórmula 5:

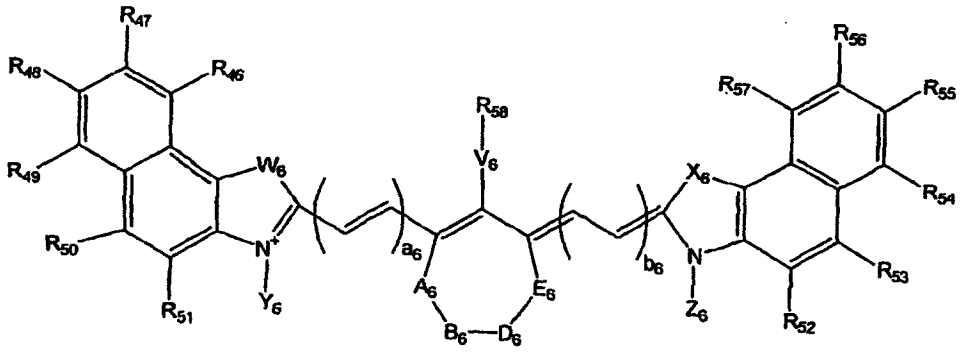


Fórmula 5

donde R_{37}, R_{38}, R_{39}, R_{40}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, Y_5 y Z_5 se seleccionan independientemente de -H, alcoxilo C_1-C_{10}, polialcoxialquilo C_1-C_{10}, polihidroxialquilo C_1-C_{20}, polihidroxiarilo C_5-C_{20}, derivados de glucosa de grupos R, sacáridos, amino, aminoalquilo C_1-C_{10}, ciano, nitro, halógeno, péptidos hidrófilos, arilpolisulfonatos, alquilo C_1-C_{10}, arilo C_1-C_{10}, $-SO_3T$, $-CO_2T$, -OH, $-(CH_2)_aSO_3T$, $-(CH_2)_aOSO_3T$, $-(CH_2)_aNHSO_3T$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aPO_3HT$, $-(CH_2)_aPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOPO_3HT$, $-(CH_2)_aOPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-CH_2(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_c\text{-}CH_2\text{-}OH$, $-(CH_2)_d\text{-}CO_2T$, $-CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_e\text{-}CH_2\text{-}CH_2T$, $-(CH_2)_f\text{-}NH_2$, $-CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_g\text{-}CH_2\text{-}NH_2$, $-(CH_2)_h\text{-}N(R_a)\text{-}(CH_2)_i\text{-}CO_2T$ y $-(CH_2)_j\text{-}N(R_b)\text{-}CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_k\text{-}CH_2\text{-}CO_2T$; W_5 y X_5 se seleccionan independientemente de $-CR_cR_d$, -O-, $-NR_c$, -S- y -Se; V_5 es un enlace simple o se selecciona de -O-, -S-, -Se- y $-NR_a$; D_5 es un enlace simple o doble; A_5, B_5 y E_5 pueden ser los mismos o diferentes, y se seleccionan independientemente de -O-, -S-, -Se-, -P-, $-NR_a$-, $-CR_cR_d$, CR_c, alquilo y -C=O; A_5, B_5, D_5 y E_5 pueden formar juntos un anillo carbocíclico de 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico de 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre; a, b, d, f, h, i y j varían independientemente de 1-10; c, e, g y k varían independientemente de 1-100; a_5 y b_5 varían de 0 a 5; R_a, R_b, R_c y R_d se definen de la misma manera que Y_5; y T es bien H o bien una carga negativa.

Se describen métodos para la preparación sintética de tales sulfonatos de polihidroxiindol y sulfonato de indol heteroatómico rígido en la patente de EE.UU. Nº 6.887.854.

En aún otro grupo de realizaciones, los colorantes de indocianina para uso como agentes ópticos en los procedimientos de la presente invención corresponden a la Fórmula 6:

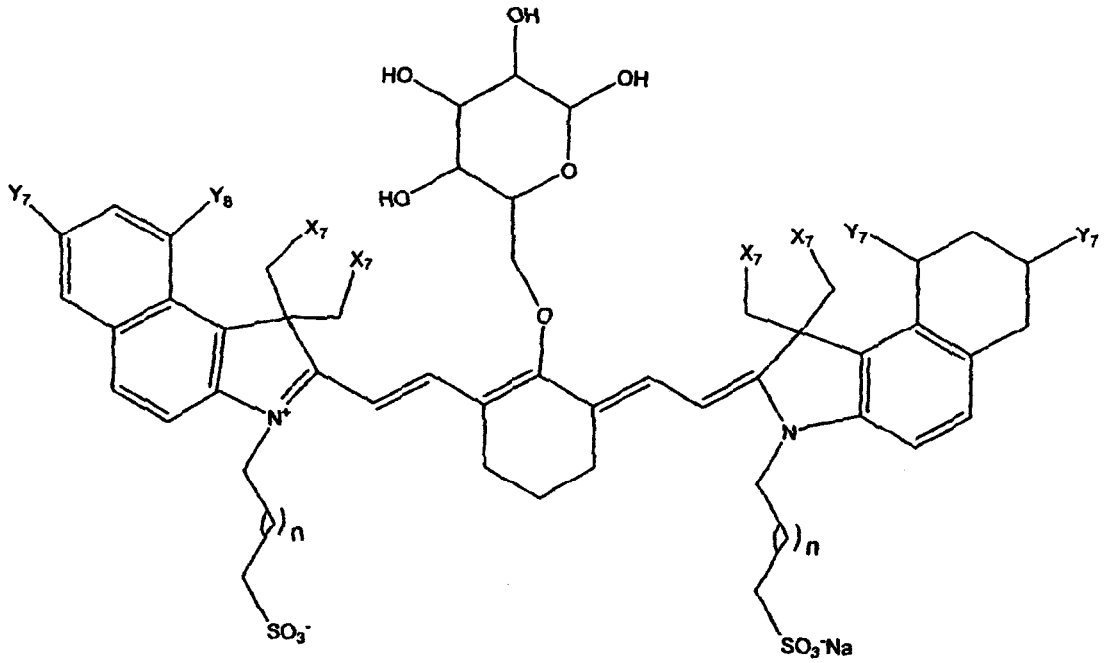


Fórmula 6

donde R_{46}, R_{47}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{51}, R_{52}, R_{53}, R_{54}, R_{55}, R_{56}, R_{57} y R_{58}, Y_6 y Z_6 se seleccionan independientemente de -H, alcoxilo C_1-C_{10}, polialcoxialquilo C_1-C_{10}, polihidroxialquilo C_1-C_{20}, polihidroxiarilo C_5-C_{20}, derivados de glucosa de grupos R, sacáridos, amino, aminoalquilo C_1-C_{10}, ciano, nitro, halógeno, péptidos hidrófilos, arilpolisulfonatos, alquilo C_1-C_{10}, arilo C_1-C_{10}, $-SO_3T$, $-CO_2T$, -OH, $-(CH_2)_aSO_3T$, $-(CH_2)_aOSO_3T$, $-(CH_2)_aNHSO_3T$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bSO_3T$, $-(CH_2)_aPO_3HT$, $-(CH_2)_aPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOPO_3HT$, $-(CH_2)_aOPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCO_2(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCO(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aNHCSNH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3HT$, $-(CH_2)_aOCONH(CH_2)_bPO_3T_2$, $-CH_2(CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_c\text{-}CH_2\text{-}OH$, $-(CH_2)_d\text{-}CO_2T$, $-CH_2\text{-}(CH_2\text{-}O\text{-}$

$CH_2)_e$-CH_2-CH_2T, -$(CH_2)_f$-NH_2, -CH_2-(CH_2-O-$CH_2)_g$-CH_2-NH_2, -$(CH_2)_h$-$N(R_a)$-$(CH_2)_i$-CO_2T y -$(CH_2)_j$-$N(R_b)$-CH_2-(CH_2-O-$CH_2)_k$-CH_2-CO_2T; W_6 y X_6 se seleccionan independientemente de -CR_cR_d, -O-, -NR_c, -S- y -Se; V_6 es un enlace simple o se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -Se- y -NR_a; D_6 es un enlace simple o doble; A_6, B_6 y E_6 pueden ser los mismos o diferentes, y se seleccionan independientemente de -O-, -S-, -Se-, -P-, -NR_a-, -CR_cR_d, CR_c, alquilo y -C=O; A_6, B_6, D_6 y E_6 pueden formar juntos un anillo carbocíclico de 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico de 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre; a, b, d, f, h, i y j varían independientemente de 1-10; c, e, g y k varían independientemente de 1-100; a_6 y b_6 varían de 0 a 5; R_a, R_b, R_c y R_d se definen de la misma manera que Y_6; y T es bien H o bien una carga negativa.

En una realización ilustrativa, el colorante de indocianina es un sulfonato de polihidroxibenzoindol que cae dentro de la clase de compuestos representados por la Fórmula 6 y que tienen la estructura:

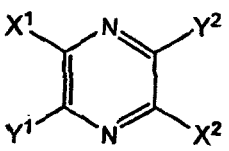


n = 1-3; X_7 = H, OH; Y_7,Y_8 = H, SO_3^-, CO_2H, CH_2CO_2H, CH_2OH

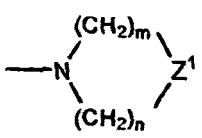
Se describe un método para la preparación sintética de tales sulfonatos de polihidroxibenzoindol en la patente de EE.UU. Nº 6.887.854.

Un agente quelante hidrófilo, tal como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DPTA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecanotetraacético (DOTA), o sus derivados, puede estar unido a los compuestos de Fórmulas 1-6 como uno o más grupos R. Se espera que estas estructuras sean altamente solubles en agua.

En aún otro grupo de realizaciones, los derivados de pirazina para uso como agentes ópticos en los procedimientos de la presente invención corresponden a la Fórmula 7:



Fórmula 7

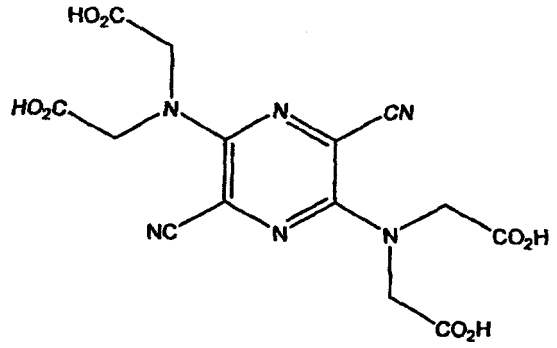


Fórmula A

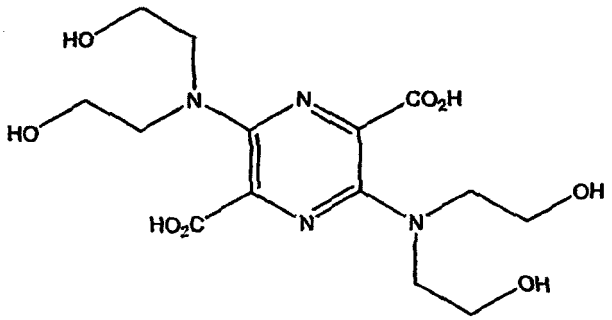
donde X^1 y X^2 se caracteriza como un sustituyente que retira electrones, y se selecciona independientemente de -CN, -CO_2R^1, -$CONR^2R^3$, -COR^4, -NO_2, -SOR^5, -SO_2R^6, -SO_2OR^7 y/o -$PO_3R^8R^9$. Cada uno de Y^1 e Y^2 se caracteriza como un sustituyente donador de electrones, y se selecciona independientemente de -OR^{10}, -SR^{11}, -$NR^{12}R^{13}$, -$N(R^{14})COR^{15}$ y/o sustituyentes que corresponden a la Fórmula A anterior. Z^1 es un enlace directo, -$CR^{16}R^{17}$, -O-, -NR^{18}-, -$NCOR^{19}$-, -S-, -SO- o -SO_2-. "m" y "n" son cualesquiera números enteros apropiados entre e incluyendo 1 y 6, y en una realización son cualesquiera números enteros entre e incluyendo 1 y 3. R^1 a R^{19} son cualesquiera sustituyentes adecuados capaces de mejorar las propiedades biológicas y/o fisicoquímicas de los derivados de pirazina. Por ejemplo, cada uno de los grupos R de R^1 a R^{19} puede ser independientemente uno cualquiera de un

átomo de hidrógeno, un grupo funcional aniónico (p.ej., carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfonato y fosfato), y/o un grupo funcional hidrófilo (p.ej., hidroxilo, carboxilo, sulfonilo, sulfonato y fosfonato).

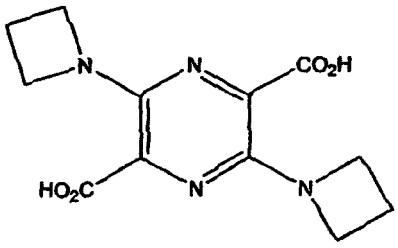
En una realización ilustrativa, el derivado de pirazina que corresponde a la Fórmula 7 es 3,6-diciano-2,5-[(N,N,N',N'-tetrakis(carboximetil)amino]pirazina:



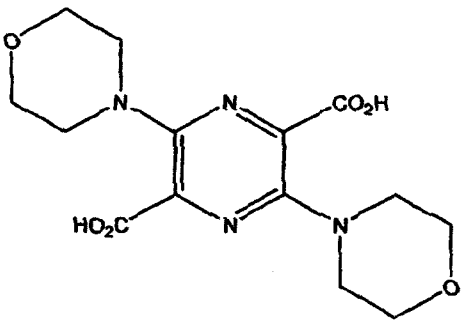
En otra realización ilustrativa, el derivado de pirazina que corresponde a la Fórmula 7 es ácido 3,6-[(N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxietil)amino]pirazina-2,5-dicarboxílico:



En aún otra realización ilustrativa, el derivado de pirazina que corresponde a la Fórmula 7 es ácido 3,6-bis(N-azatedino)pirazina-2,5-dicarboxílico:

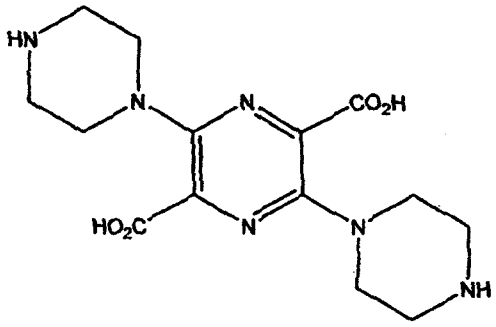


En otra realización ilustrativa, el derivado de pirazina que corresponde a la Fórmula 7 es ácido 3,6-bis(N-morfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico:

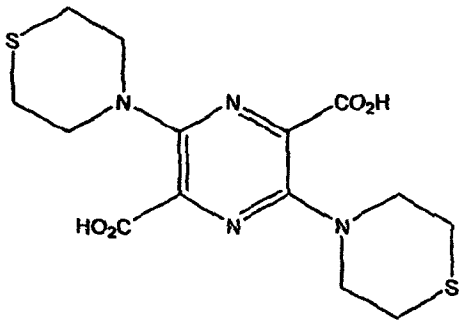


En otra realización ilustrativa, el derivado de pirazina que corresponde a la Fórmula 7 es ácido 3,6-bis(N-

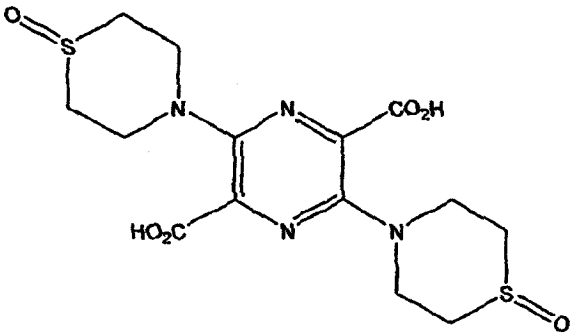
piperazino)pirazina-2,5-dicarboxílico:



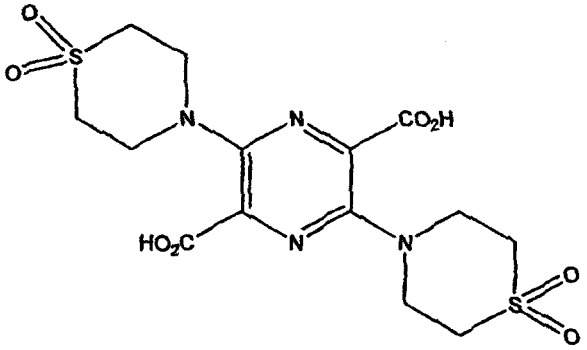
En otra realización ilustrativa, el derivado de pirazina que corresponde a la Fórmula 7 es ácido 3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico:



En aún otra realización ilustrativa, el derivado de pirazina que corresponde a la Fórmula 7 es S-óxido del ácido 3,6-bis(N-morfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico:



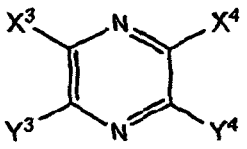
En otra realización ilustrativa, el derivado de pirazina que corresponde a la Fórmula 7 es S,S-dióxido de 2,5-diciano-3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina:



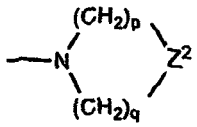
Se describen métodos para la preparación sintética de estos derivados de pirazina en la solicitud de patente de

EE.UU. con Número de Serie 60/815.712, y la solicitud internacional PCT publicada WO 2006/071759.

En aún otro grupo de realizaciones, los derivados de pirazina para uso como agentes ópticos en los procedimientos de la presente invención corresponden a la Fórmula 8:



Fórmula 8



Fórmula B

donde cada uno de X^3 y X^4 se caracteriza como un sustituyente que retira electrones, y se selecciona independientemente de -CN, $-CO_2R^{20}$, $-CONR^{21}R^{22}$, $-COR^{23}$, $-NO_2$, $-SOR^{24}$, $-SO_2R^{25}$, SO_2OR^{26} y/o $-PO_3R^{27}R^{28}$. Cada uno de Y^3 e Y^4 se caracteriza como un sustituyente donador de electrones, y se selecciona independientemente de $-OR^{29}$, $-SR^{30}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-N(R^{33})COR^{34}$ y/o sustituyentes que corresponden a la Fórmula B anterior. Z^2 es un enlace directo, $-CR^{35}R^{36}-$, -O-, $-NR^{37}$, $-NCOR^{38}$, -S-, -SO- o $-SO_2-$. "p" y "q" son cualesquiera números enteros apropiados entre e incluyendo 1 y 6, y en una realización son cualesquiera números enteros entre e incluyendo 1 y 3. R^{20} a R^{38} son cualesquiera sustituyentes adecuados capaces de mejorar las propiedades biológicas y/o fisicoquímicas de los derivados de pirazina de la Fórmula 8. Por ejemplo, cada uno de los grupos R de R^{20} a R^{38} puede ser independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un grupo funcional aniónico (p.ej., carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfonato y fosfato), y/o un grupo funcional hidrófilo (p.ej., hidroxilo, carboxilo, sulfonilo, sulfonato y fosfonato).

Otros agentes ópticos que se pueden usar como agentes ópticos incluyen, por ejemplo, conjugados de fluoresceína-ácido poliaspártico (6000), conjugados de fluoresceína-ácido poliaspártico (10000), conjugados de fluoresceína-ácido poliglutámico (13000), conjugados de fluoresceína-poliarginina (10000), conjugados de indocianina-ácido dodecaaspártico, y conjugados de indocianina (NIRD)-ácido poliaspártico 6000. Se describen métodos para la preparación de estos compuestos en la patente de EE.UU. Nº 6.228.344.

III. RUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Se pueden administrar cantidades eficaces de uno o más agentes ópticos a un paciente quirúrgico mediante uno cualquiera de diversos procedimientos conocidos en la técnica. Un agente óptico se puede administrar por vía parenteral o enteral. En una realización, uno o más agentes ópticos se administran sistémicamente para la entrega al sistema renal de un paciente. Por ejemplo, los agentes ópticos se pueden administrar a un paciente por vía intravenosa, intraarterial, oral, por medio de un tubo de alimentación gástrico o intestinal (p.ej., duodenal o yeyunal), por inyección intramuscular, por inyección o infusión subcutánea, por inyección o infusión intraperitoneal, por vía intratecal, sublingual, rectal, vaginal, nasal, por inhalación, por absorción transdérmica a través de la piel, o por infusión intraósea.

La administración intravenosa se puede usar para entregar una dosis única o bolo de uno o más agentes ópticos. Alternativamente, la administración intravenosa del (de los) agente(s) óptico(s) puede ser intermitente o continua.

En otra realización, los agentes ópticos se administran localmente al sistema renal de un paciente o un tejido del mismo por medio de un dispositivo de entrega apropiado. Por ejemplo, uno o más agentes ópticos pueden ser inyectados en un tejido del sistema renal. Como otro ejemplo, uno o más agentes ópticos pueden ser infundidos o instilados en la vejiga por medio de un catéter urinario. La infusión o instilación de un agente óptico en la vejiga por medio de un catéter urinario puede ser preferida donde se requiera o sea deseable cateterización urinaria por otras razones (p.ej., para drenar la orina mientras un paciente está bajo anestesia). La infusión o instilación de agentes ópticos en la vejiga por medio de un catéter urinario también puede facilitar la detección de la uretra.

El lapso de tiempo entre la administración del (de los) agente(s) óptico(s) y la aparición del (de los) agente(s) óptico(s) en el sistema renal de un paciente variará dependiendo del (de los) agente(s) óptico(s) específico(s) implicado(s), la ruta de administración, y la ruta por la que el agente es excretado principalmente (es decir, renal o hepatobiliar).

La administración de más que un agente óptico a un paciente quirúrgico se puede llevar a cabo administrando una formulación (p.ej., una solución estéril para administración intravenosa o intraperitoneal) que contiene todos los agentes ópticos a ser administrados. Alternativamente, cada agente óptico puede ser administrado en una formulación independiente. Cuando se administra más que un agente óptico a un paciente, la administración de cada agente no necesita ser por la misma ruta (p.ej., un agente podría ser administrado por infusión en la vejiga por medio de un catéter urinario mientras que el otro se administra por vía intravenosa). La administración de agentes ópticos múltiples puede ser, pero no necesita ser, simultánea.

En algunas realizaciones de la invención, los agente ópticos excretables por vía renal pueden ser co-administrados con otros compuestos biocompatibles.

IV. FORMULACIONES

Los agentes ópticos excretables por vía renal pueden ser formulados en composiciones para administración enteral o parenteral a un paciente. En general, tales composiciones contienen una cantidad eficaz de uno o más agentes ópticos, junto con vehículos y excipientes farmacéuticos apropiados para la ruta deseada de administración. La composición puede contener por tanto un único agente óptico o puede contener una combinación de dos o más agentes ópticos para la co-administración a un paciente.

En una realización, el (los) agente(s) óptico(s) es/son formulados como soluciones o suspensiones acuosas estériles para administración parenteral. Tales soluciones o suspensiones parenterales pueden ser inyectadas directamente o mezcladas con una composición parenteral de gran volumen para administración sistémica. Las rutas ilustrativas para administración de tales soluciones incluyen administración intravenosa, inyección o infusión intraperitoneal, o infusión en la vejiga por medio de un catéter urinario.

Las soluciones o suspensiones acuosas estériles para administración parenteral que contienen uno o más agentes ópticos excretables por vía renal también pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes componentes: tampones farmacéuticamente aceptables, electrolitos (p.ej., cloruro de sodio), diluyentes, disolventes, agentes antimicrobianos, agentes quelantes (p.ej., ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)), conservantes, tensioactivos, y/o cualquier otro compuesto biocompatible apropiado.

En otra realización, los agentes ópticos pueden ser formulados para administración enteral, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas estériles o como sólidos. Los agentes ópticos formulados en una solución o suspensión acuosa estéril para administración enteral pueden ser administrados, por ejemplo, por vía oral o por medio de un tubo de alimentación. Tales soluciones o suspensiones también pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes componentes además del (de los) agente(s) óptico(s): tampones farmacéuticamente aceptables, electrolitos (p.ej., cloruro de sodio), diluyentes, disolventes, agentes antimicrobianos, agentes quelantes (p.ej., ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)), conservantes, tensioactivos, agentes tixotrópicos, y/o cualquier otro compuesto biocompatible apropiado. Las soluciones acuosas para administración oral también pueden contener opcionalmente agentes aromatizantes y/o otros ingredientes para mejorar sus cualidades organolépticas.

Los agentes ópticos también pueden ser formulados como sólidos para administración oral. Por ejemplo, los agentes ópticos pueden ser encerrados en cápsulas o comprimidos en tabletas. Las formulaciones sólidas para administración oral que contienen uno o más agentes ópticos excretables por vía renal también pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes componentes: aglutinantes (p.ej., un almidón, azúcar, celulosa o alcohol de azúcar), cargas (p.ej., una celulosa vegetal, fosfato dibásico de calcio, aceite de soja o aceite de cártamo), disgregantes, lubricantes (p.ej., ácido esteárico o estearato de magnesio), revestimientos (p.ej., celulosa o un polímero sintético), edulcorantes u otros agentes aromatizantes, conservantes, y/o cualquier otro compuesto biocompatible apropiado.

En aún otra realización, los agentes ópticos pueden ser formulados cono sólidos para ser reconstituidos en una solución o suspensión acuosa estéril antes de la administración.

Los agentes ópticos pueden ser formulados en liposomas, micelas, microesferas o microcápsulas. La preparación y carga se puede llevar a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

V. DOSIFICACIÓN

La cantidad de un agente óptico administrado para un procedimiento quirúrgico dependerá típicamente del agente óptico administrado, la ruta de administración, los medios empleados para la detección, el (los) tejido(s) a ser delimitado(s), el grado de fluorescencia deseado, y el método quirúrgico empleado. A modo de ejemplo, las dosificaciones pueden oscilar típicamente de aproximadamente 0,05 µm/kg de peso corporal a aproximadamente 20µm/kg de peso corporal.

VI. KIT

Por conveniencia, los agentes ópticos para el uso de acuerdo con los procedimientos descritos pueden ser proporcionados al usuario en la forma de un kit que contiene algunos o todos los componentes necesarios. El kit puede incluir uno o más de los siguientes componentes: (i) uno o más agentes ópticos, (ii) medios para la administración (p.ej., jeringuilla), y (iii) instrucciones para usar la composición para detectar ópticamente uno o más tejidos del sistema renal de un paciente quirúrgico. El kit también puede contener opcionalmente tampones, excipientes, sales, conservantes y similares.

En una realización, el agente óptico se proporciona en el kit como una solución o suspensión acuosa estéril que puede ser administrada, por ejemplo, por vía intravenosa, por infusión en la vejiga por medio de un catéter urinario, por inyección o infusión intraperitoneal, o de cualquier manera apropiada. Alternativamente, el agente óptico puede ser proporcionado en el kit como una solución o suspensión acuosa estéril para administración oral. En aún otra realización, el agente óptico puede ser proporcionado en el kit como una composición sólida (p.ej., un comprimido o cápsula) que puede ser administrada por vía oral. En aún otra realización, el agente óptico puede ser proporcionado

en el kit como una formulación sólida para reconstitución en una solución o suspensión acuosa estéril antes de la administración a un paciente quirúrgico.

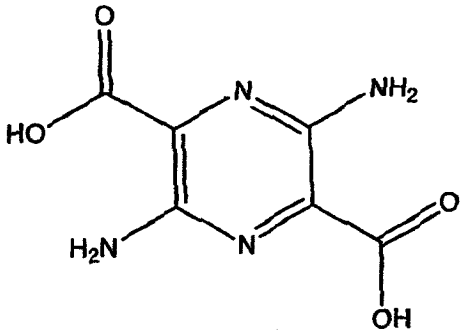
Las instrucciones del kit pueden incluir, por ejemplo, información sobre el (los) agente(s) óptico(s) (p.ej., información sobre la dosificación, longitudes de onda de absorción o excitación óptimas, longitudes de onda de detección óptimas, cinética de aclaramiento renal, programa de tiempo óptimo de administración con relación al procedimiento quirúrgico, y similares), información con respecto a cualesquiera otros componentes incluidos en la formulación (p.ej., tampones, diluyentes, conservantes, etc., descritos anteriormente), instrucciones para reconstituir una composición biocompatible sólida incluida en el kit, instrucciones para administrar la composición biocompatible del kit a un paciente quirúrgico, instrucciones para detectar un agente óptico después de la administración a un paciente quirúrgico, instrucciones para optimizar la detección del (de los) agente(s) óptico(s), y/o instrucciones para determinar el grado de excreción renal del (de los) agente(s) óptico(s).

Los siguientes ejemplos se proporcionan a fin de ilustrar de manera más completa la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Aclaramiento renal de ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico en una rata intacta



Una luz láser incidente que tenía una luz de onda de aproximadamente 470 nm se aplicó por medio de un haz de fibra óptica a la oreja de una rata Sprague-Dawley anestesiada. Se usó un fotodetector para detectar la fluorescencia de dentro de la oreja. Se obtuvo una lectura de fondo de fluorescencia antes de la administración del agente óptico. Después se administró a la rata un agente de pirazina (2 ml de una disolución de 0,4 mg/ml de ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico en PBS) mediante una inyección de bolo en la vena de la cola lateral. Como se muestra en la FIG. 1, después de la inyección, la señal de fluorescencia aumentó rápidamente hasta un valor pico, después decayó en función del tiempo, indicando que el agente fue aclarado de la corriente sanguínea durante un periodo ligeramente superior a veinte minutos.

El perfil del tiempo de aclaramiento en sangre siguió probablemente un modelo farmacocinético de dos compartimentos. La señal fluorescente que surge de la concentración de agente en la sangre en función del tiempo se ajustó por lo tanto a un decaimiento exponencial doble. La ecuación empleada para ajustar los datos fue:

$$S = Ae^{-t/\tau_1} + Be^{-t/\tau_2} + C \qquad (1)$$

donde S es la intensidad de la señal de luz fluorescente medida, y t es el punto de tiempo de la medida. Los tiempos de decaimiento τ_1 y τ_2, y las constantes A, B y C fueron deducidos a partir del procedimiento de ajuste. Se usó el paquete de análisis de regresión no lineal en SigmaPlot® (Systat Software Inc., Richmond CA) para ajustar los datos a la Ec (1). En este y el siguiente ejemplo, τ_1 representa la constante de tiempo para equilibrio de fluido vascular-extracelular, y τ_2 representa el aclaramiento del agente óptico de la sangre.

Ejemplo 2

Aclaramiento renal de ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico en una rata nefrectomizada bilateralmente

Una rata Sprague-Dawley anestesiada se nefrectomizó bilateralmente. Una luz láser incidente que tenía una luz de onda de aproximadamente 470 nm se aplicó por medio de un haz de fibra óptica a la oreja de la rata. Se usó un fotodetector para detectar la fluorescencia de dentro de la oreja. Se obtuvo una lectura de fondo de fluorescencia antes de la administración del agente de pirazina. Después se administró a la rata el agente de pirazina (2 ml de una disolución de 0,4 mg/ml de ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico en PBS) mediante una inyección de bolo en la vena de la cola lateral. Como se muestra en la FIG. 2, poco después de la inyección, la señal de fluorescencia detectada aumentó rápidamente hasta un valor pico. Sin embargo, el agente de pirazina no fue aclarado porque el suministro de sangre a los riñones, el órgano mediante el cual se produciría la excreción, había sido detenido.

Específicamente, las arterias renales fueron atadas para bloquear el flujo de sangre a los riñones. El hecho de no aclararse el agente de pirazina de la sangre de la rata nefrectomizada bilateralmente indicó que el agente era excretable por vía renal.

En la FIG. 3 se muestra una comparación de los datos de aclaramiento de la rata intacta (FIG. 1) y la rata nefrectomizada bilateralmente (FIG. 2). Se pueden usar experimentos similares a los mostrados en las FIGS. 1 y 2 para determinar si un agente candidato es excretable por vía renal o no.

Ejemplo 3

Detección de ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico en un uréter de rata

Una rata Sprague-Dawley fue anestesiada con un cóctel de ketamina (87 mg/kg) y xilazina (2,6 mg/kg) administrado por inyección intraperitoneal. Después de que el animal hubo alcanzado el plano deseado de anestesia, se colocó una mariposa de calibre 25 con tubo de 3 pulgadas (7,6 cm) en la vena de la cola lateral del animal y se inundó con suero salino. La rata se puso sobre una almohadilla para calentamiento y se mantuvo caliente durante todo el estudio.

Se hizo una incisión abdominal para acceder a los uréteres y exponer los uréteres a un láser que tenía la longitud de onda apropiada para causar que el agente óptico empleado fluoresciera. Se inició la adquisición de datos, y se obtuvo una lectura de fondo de fluorescencia antes de la administración del agente óptico.

El agente óptico, ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico, se administró a la rata mediante una inyección de bolo en la vena de la cola lateral y viajó a través del sistema circulatorio y riñones para alcanzar los uréteres. La dosis de agente óptico fue aproximadamente 2 ml de una disolución de 0,4 mg/ml en PBS. La rata pesaba aproximadamente 250 g.

Se usó un láser de 3 mW de Power Technology, Inc. (Little Rock, AR) para emitir luz en un extremo de un haz de fibra óptica, estando el otro extremo del haz posicionado adyacente al uréter. Como se muestra en la FIG. 4, la fluorescencia del agente óptico dentro del uréter se detectó aproximadamente 40 minutos después de la administración intravenosa del agente óptico. Sólo se observó fluorescencia del uréter, y no de cualquier tejido circundante, indicando que el agente óptico estaba confinado dentro del uréter y no estaba presente en los tejidos circundantes. Como se muestra en las FIGS. 5-6, cuando el campo quirúrgico fue expuesto a luz incidente que tenía una longitud de onda de aproximadamente 470 nm, el agente óptico dentro de los uréteres emitió energía fluorescente a una longitud de onda de aproximadamente 530 nm. Las imágenes del campo quirúrgico mostrando el agente óptico fluoresciendo en el uréter se muestran en las FIGS. 5-6 (en ausencia de un filtro de paso largo de 500 nm) y la FIG. 7 (en presencia de un filtro de paso largo de 500 nm).

Cuando se introducen elementos de la presente invención o la(s) realización(es) preferidas de la misma, los artículos “un/una”, “el/los” y “dicho/s” pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos “que comprende”, “que incluye”, y “que tiene” pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

A la vista de lo anterior, se verá que se consiguen los diversos objetos de la invención, y se alcanzan otros resultados ventajosos.

REIVINDICACIONES

1. Un agente óptico que es excretable por vía renal al menos parcialmente para uso en cirugía, siendo seleccionado el agente óptico de:

fenilxantenos, fenotiazinas, fenoselenazinas, cianinas, indocianinas, escuarinas, dipirrolopirimidonas, antraquinonas, tetracenos, quinolinas, pirazinas, acridinas, acridonas, fenantridinas, colorantes azo, rodaminas, fenoxazinas, azulenos, azaazulenos, colorantes de trifenilmetano, indoles, benzoindoles, indocarbocianinas, benzoindocarbocianinas, derivados de BODIPY™ que tienen la estructura general de 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno, fluoresceína, conjugados de fluoresceína-ácido poliaspártico, conjugados de fluoresceína-ácido poliglutámico, conjugados de fluoresceína-poliarginina, verde de indocianina, conjugados de indocianina-ácido dodecaaspártico, conjugados de indocianina (NIRD)-ácido poliaspártico, azul de isosulfano, disulfonatos de indol, disulfonato de benzoindol, bis(etilcarboximetil)indocianina, bis(pentilcarboximetil)indocianina, sulfonatos de polihidroxiindol, sulfonato de polihidroxibenzoindol, sulfonato de indol heteroatómico rígido, ácido indocianinabispropanoico, ácido indocianinabishexanoico, 3,6-diciano-2,5-[(N,N,N',N'-tetrakis(carboximetil)amino] pirazina, ácido 3,6-[(N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxietil)amino]pirazina-2,5-dicarboxílico, ácido 3,6-bis(N-azatedino) pirazina-2,5-dicarboxílico, ácido 3,6-bis(N-morfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico, ácido 3,6-bis(N-piperazino)pirazina-2,5-dicarboxílico, ácido 3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico, S-óxido del ácido 3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina-2,5-dicarboxílico, S,S-dióxido de 2,5-diciano-3,6-bis(N-tiomorfolino)pirazina, tetrasulfonato de indocarbocianina, cloroindocarbocianina, ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico y ácido 3,6-diaminopirazina-2,5-dicarboxílico,

en donde la cirugía comprende:

el agente óptico que es administrado a un paciente para causar que el agente óptico aparezca en la orina del paciente;

un uréter del sistema renal del paciente que es irradiado con radiación no ionizante para detectar el agente óptico; y

detectar el agente en el uréter irradiado para demarcar la posición del uréter.

2. El agente óptico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cirugía comprende manipular quirúrgicamente un tejido del paciente distinto del uréter, en base, al menos en parte, a la detección del agente óptico.

3. El agente óptico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cirugía comprende determinar si el agente óptico es retenido dentro del uréter, en base, al menos en parte, a la detección del agente óptico.

4. El agente óptico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la determinación se realiza antes, durante y/o después de un procedimiento quirúrgico realizado en el sistema renal y/u otro órgano y/o tejido en la región abdominal y/o pélvica.

5. El agente óptico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cirugía comprende histerectomía total o parcial, ooforectomía, ligación tubal, extirpación quirúrgica de quistes ováricos, reparación anterior de la pared vaginal, sección cesárea, reparación de un prolapso pélvico, resección de masa pélvica, extirpación de una trompa de Falopio, adnexectomía, extirpación de un embarazo ectópico, vasectomía, prostatectomía, cirugía de reparación de hernias, colectomía, colecistectomía, apendectomía, cirugía hepatobiliar, esplenectomía, pancreatectomía distal o total, el procedimiento de Whipple, extirpación de tumores inflamatorios o malignos en las regiones abdominal o pélvica, o linfadenectomía abdominal o pélvica.

6. El agente óptico de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cirugía es para histerectomía total o parcial, ooforectomía, ligación tubal, extirpación quirúrgica de quistes ováricos, reparación anterior de la pared vaginal, sección cesárea, reparación de un prolapso pélvico, resección de masa pélvica, extirpación de una trompa de Falopio, adnexectomía, extirpación de un embarazo ectópico, vasectomía, prostatectomía, cirugía de reparación de hernias, colectomía, colecistectomía, apendectomía, cirugía hepatobiliar, esplenectomía, pancreatectomía distal o total, el procedimiento de Whipple, extirpación de tumores inflamatorios o malignos en las regiones abdominal o pélvica, o linfadenectomía abdominal o pélvica.

7. El agente óptico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cirugía es para demarcar la diana de un procedimiento quirúrgico seleccionado de nefrectomía, cirugía de transplante renal, resección de un segmento ureteral durante la extirpación de un tumor, cirugía de suspensión del cuello de la vejiga, o extirpación quirúrgica de piedras de riñón.

8. El agente óptico de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cirugía es para nefrectomía, cirugía de transplante renal, resección de un segmento ureteral durante la extirpación de un tumor, cirugía de suspensión del cuello de la vejiga, o extirpación quirúrgica de piedras de riñón.

9. El agente óptico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cirugía

comprende un procedimiento laparoscópico.

10. El agente óptico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente óptico se administra a un paciente por vía intravenosa.

11. El agente óptico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente óptico absorbe o es excitado por luz en el intervalo visible o infrarrojo del espectro electromagnético.

12. El agente óptico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente óptico es detectado usando el ojo sin ayuda o mediante uno o más de una cámara, dispositivo de carga acoplada, tubo fotomultiplicador, diodo de avalancha y fotodiodos.

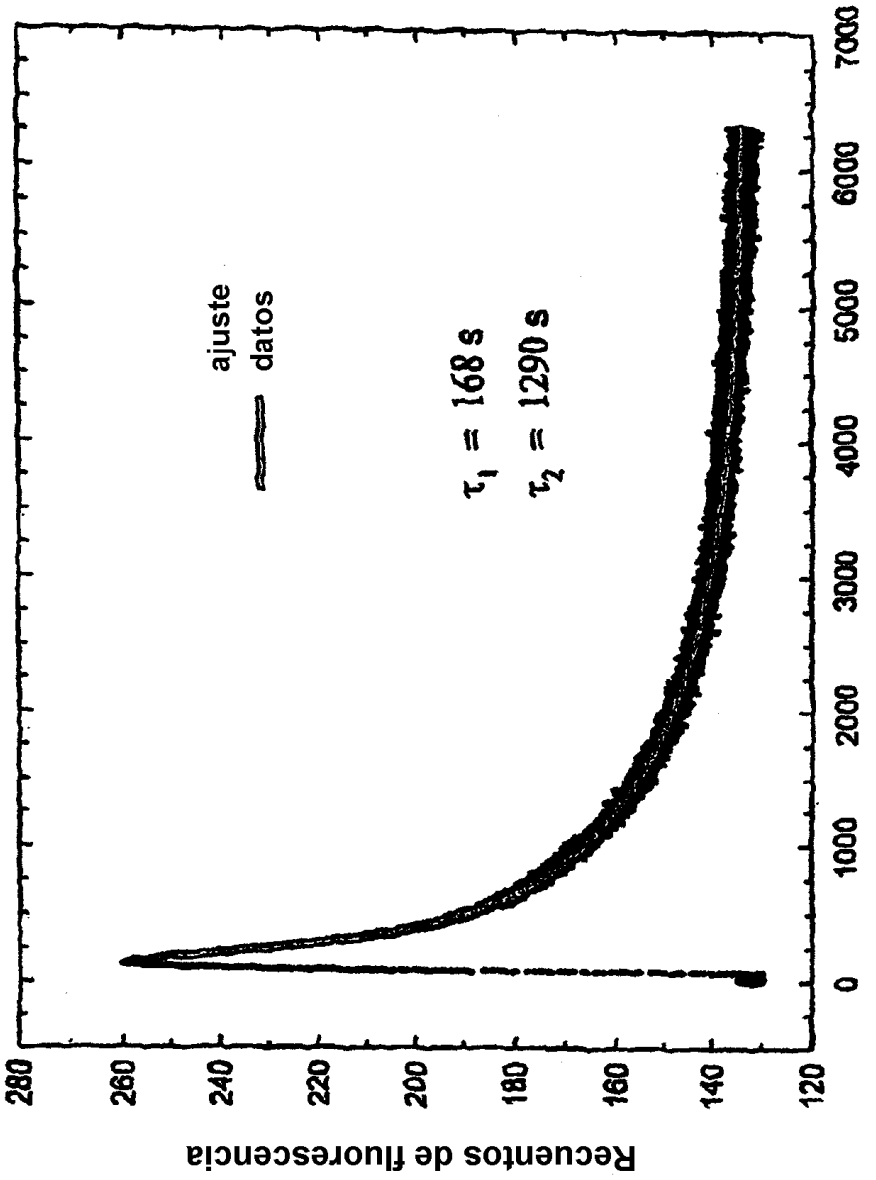

ajuste
datos
τ_1 = 168 s
τ_2 = 1290 s
Recuentos de fluorescencia
Tiempo (s)
280
260
240
220
200
180
160
140
120
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000

FIG. 1

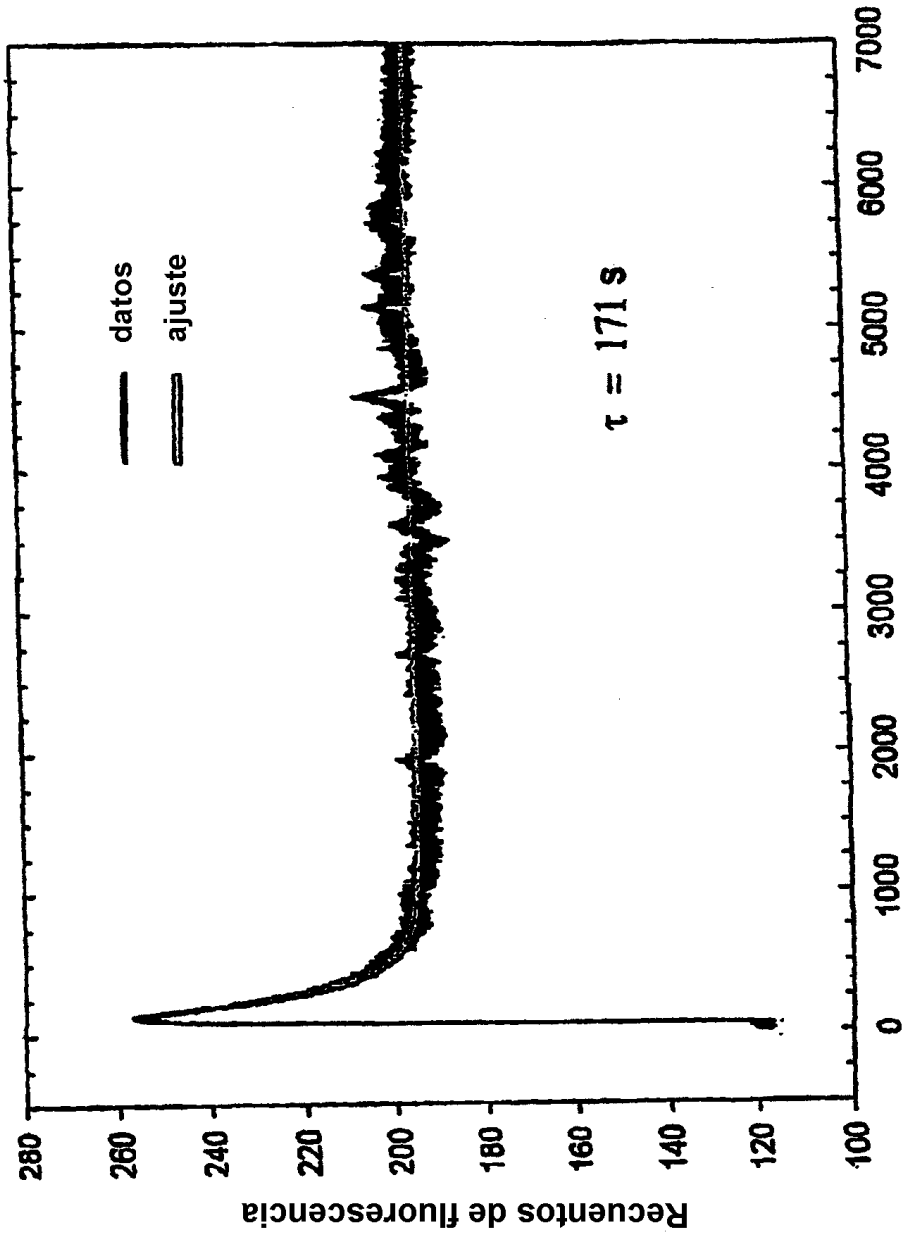

datos
ajuste
τ = 171 s
Recuentos de fluorescencia
Tiempo (s)
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000

FIG. 2

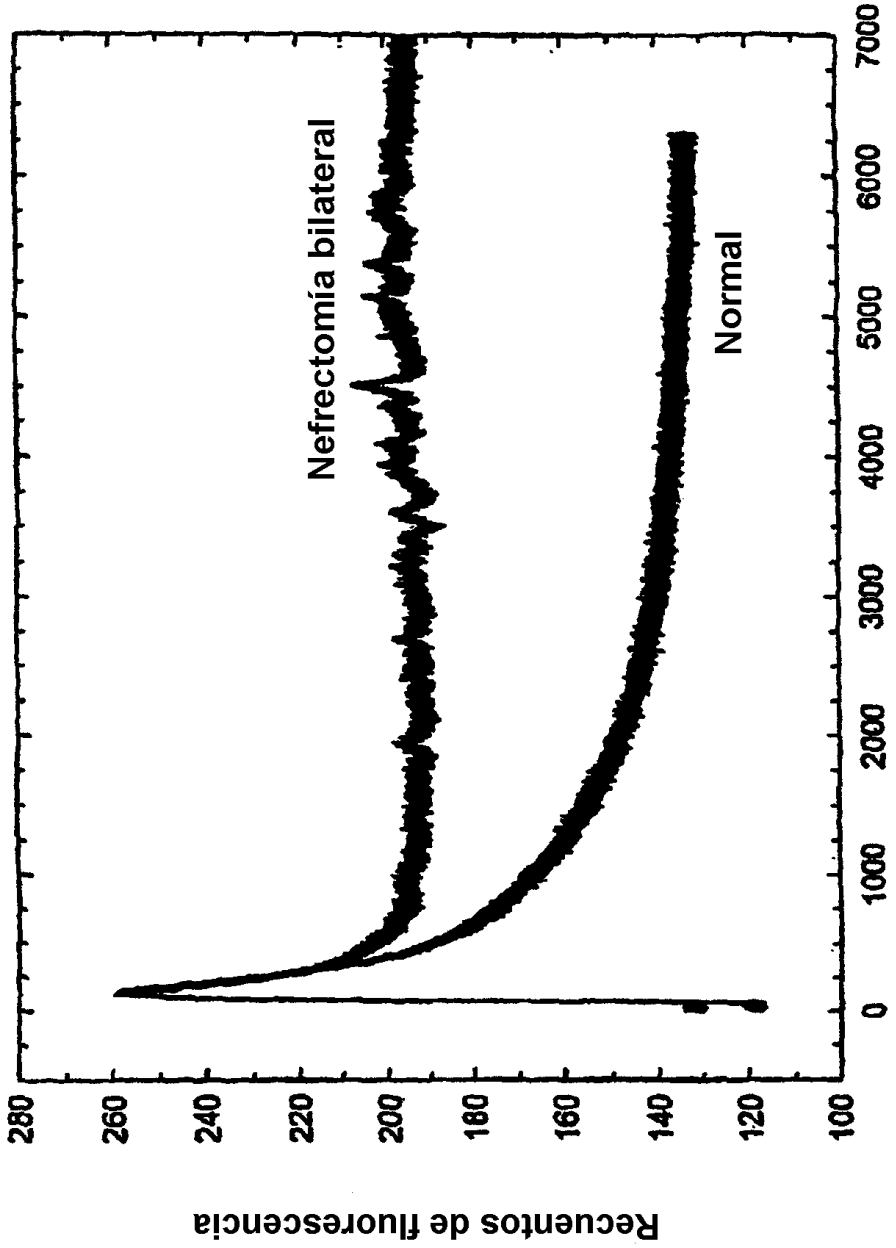

Nefrectomía bilateral
Normal
Recuentos de fluorescencia
Tiempo (s)
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000

FIG. 3

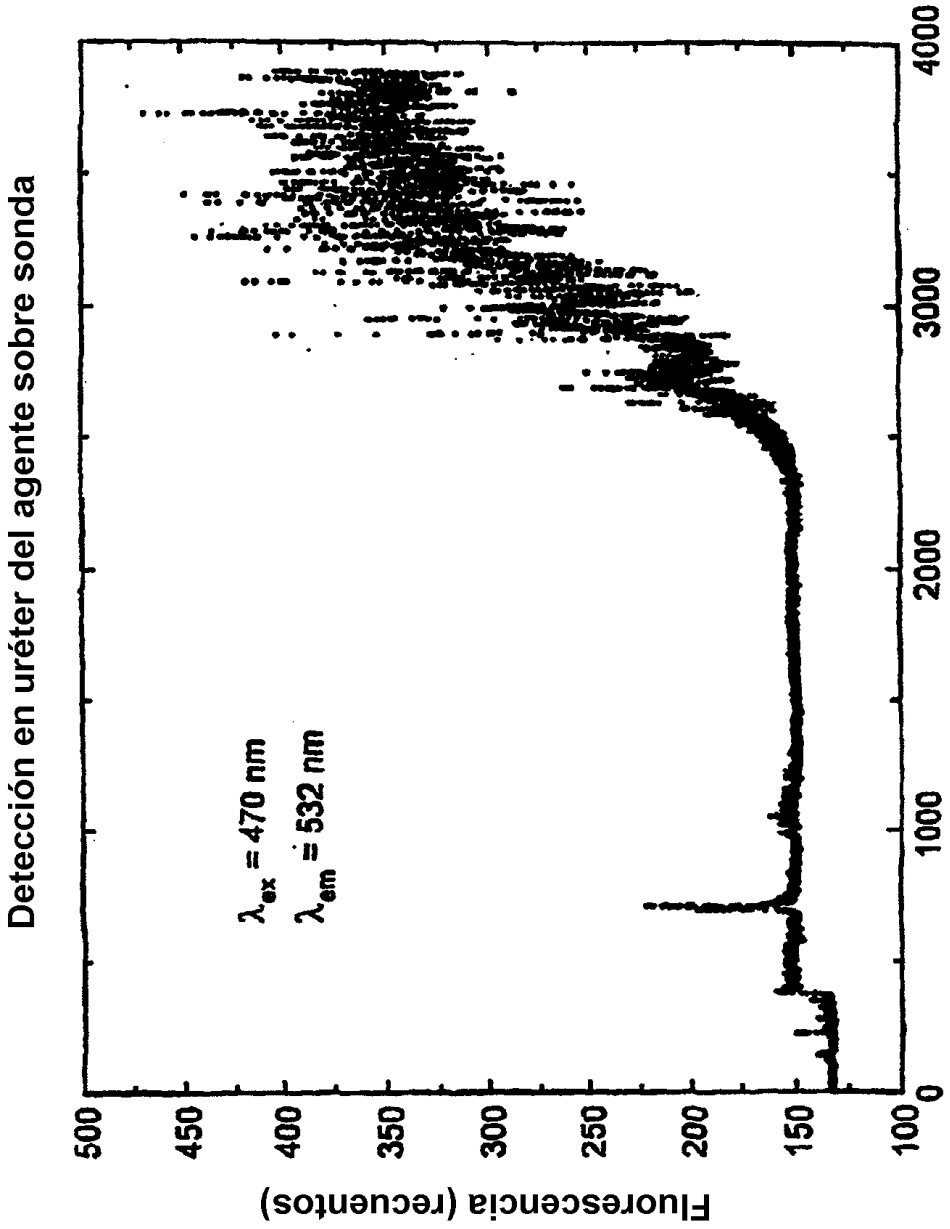

Detección en uréter del agente sobre sonda
λ_{ex} = 470 nm
λ_{em} = 532 nm
Fluorescencia (recuentos)
Tiempo (s)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
0
1000
2000
3000
4000

FIG. 4

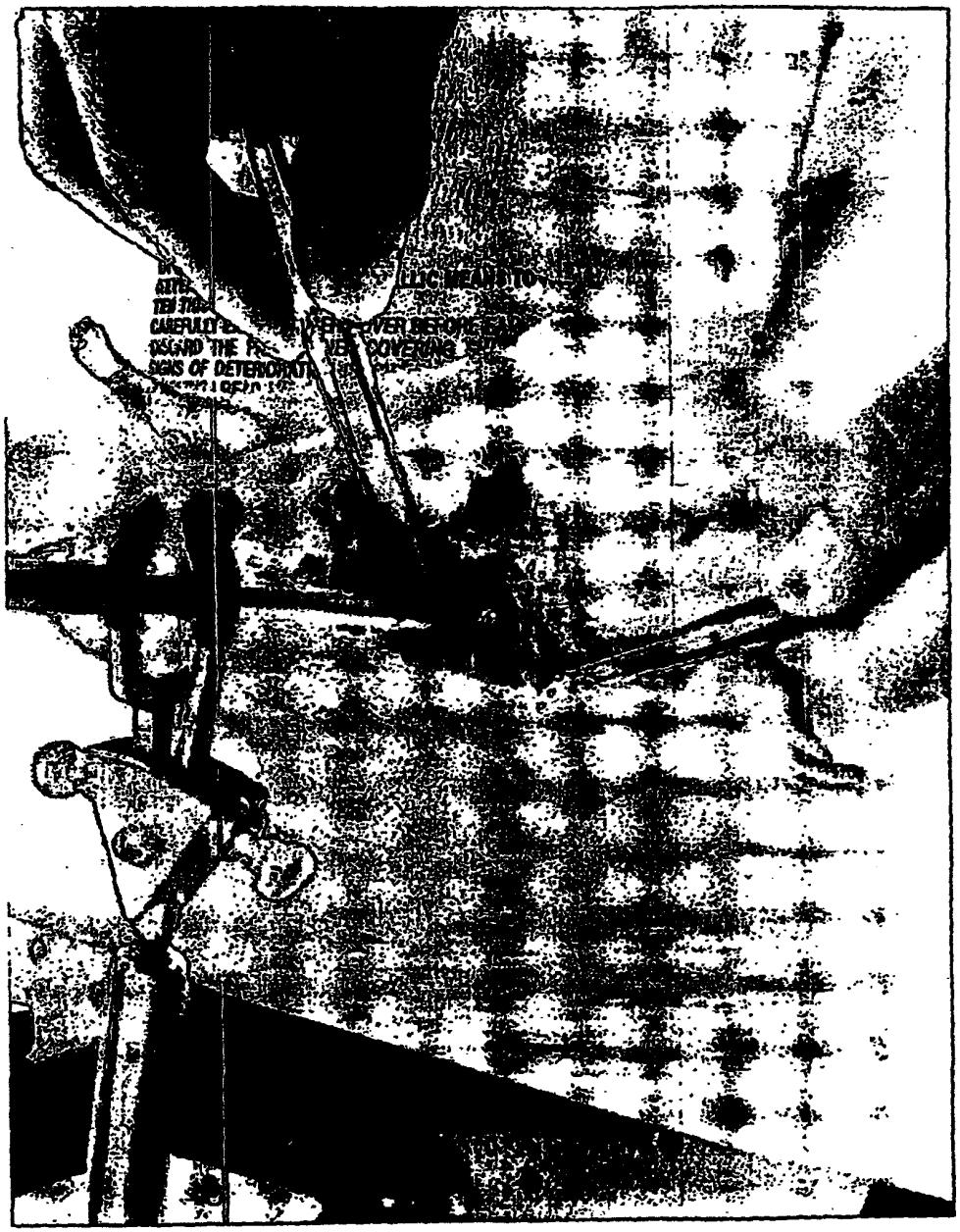
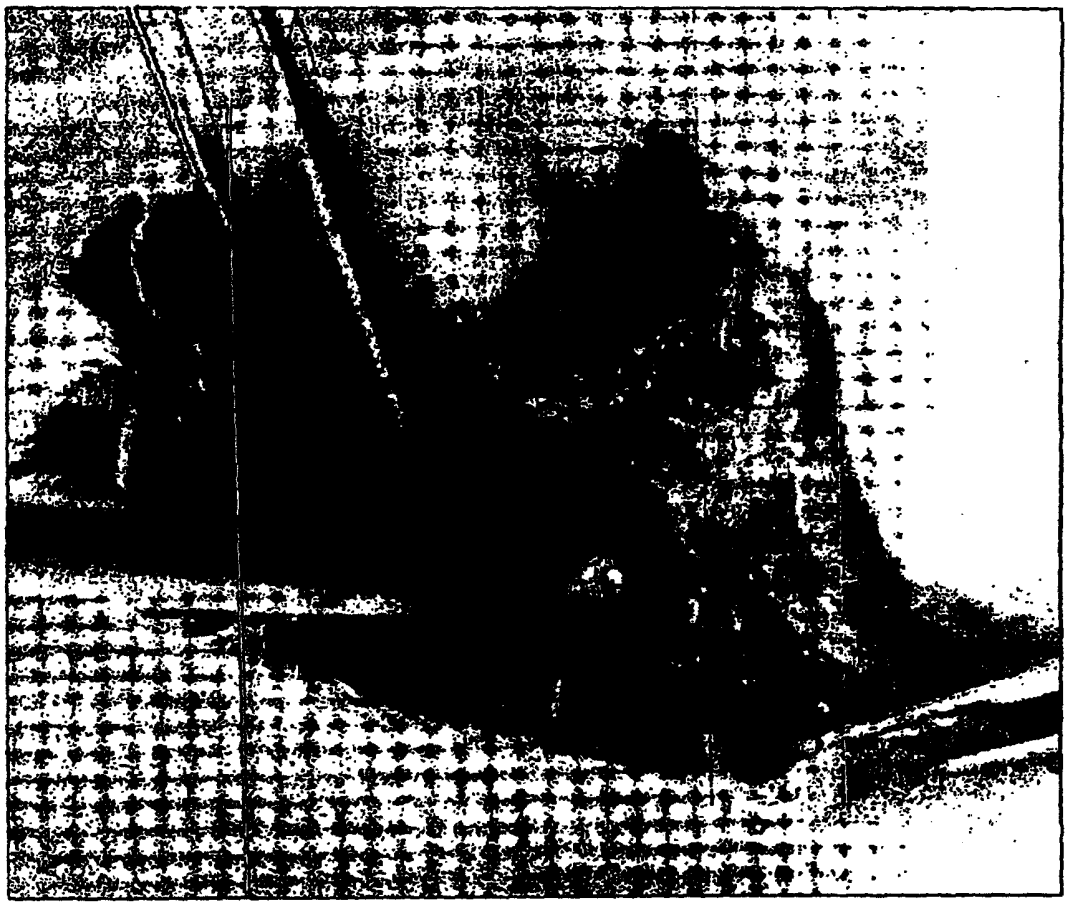


FIG. 5

FIG. 6



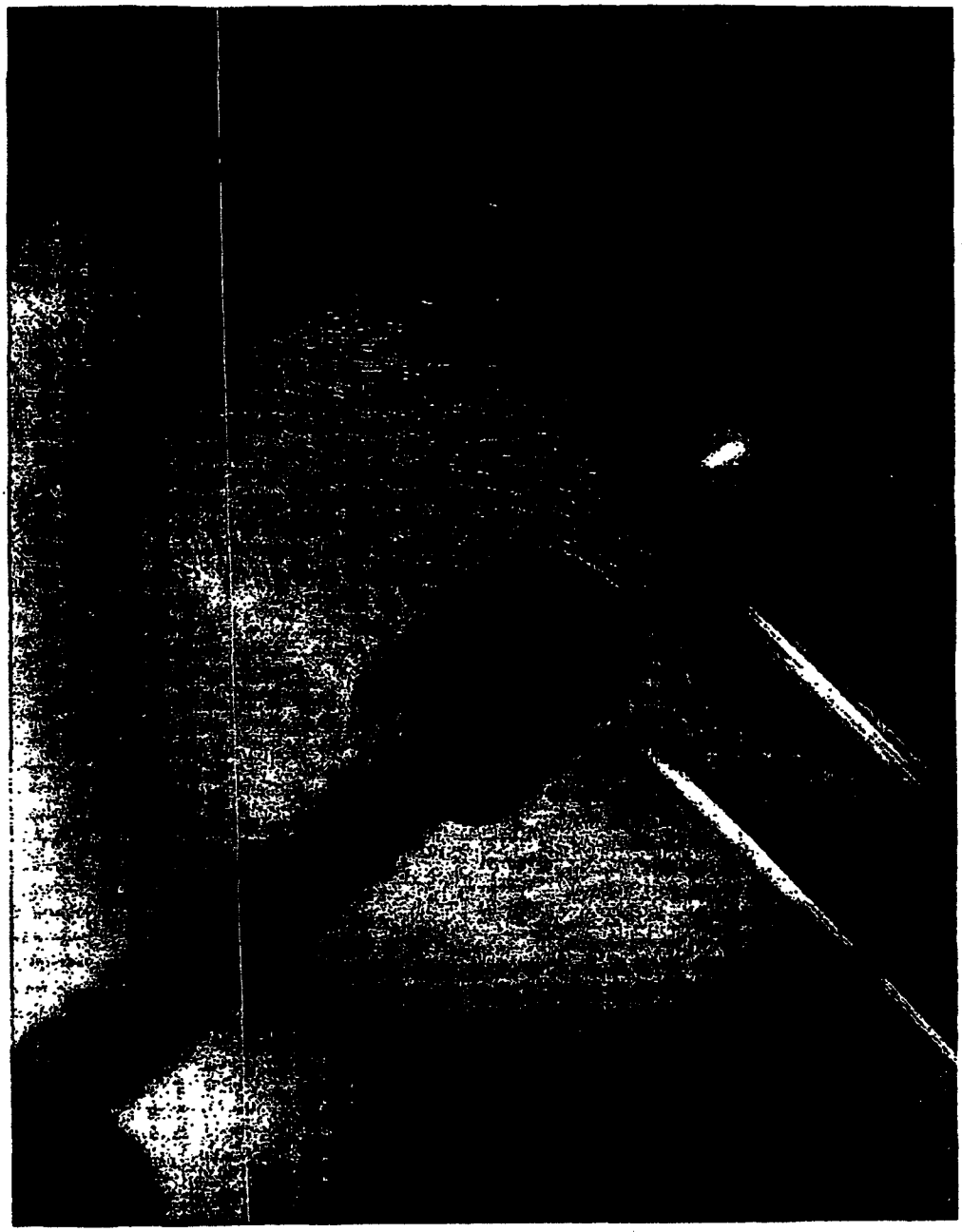


FIG. 7