

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 460**

51 Int. Cl.:

**G01N 23/00** (2006.01)

**A61K 41/00** (2006.01)

**A61K 51/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.1999 E 99967402 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 1192450**

54 Título: **Agentes fototerapéuticos de alta energía**

30 Prioridad:

**21.12.1998 US 216787**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.01.2015**

73 Titular/es:

**PROVECTUS PHARMATECH, INC. (100.0%)  
7327 OAKRIDGE HIGHWAY, SUITE A  
KNOXVILLE TN 37931, US**

72 Inventor/es:

**DEES, H. CRAIG;  
SCOTT, TIMOTHY;  
SMOLIK, JOHN y  
WACHTER, ERIC**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 526 460 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

Agentes fototerapéuticos de alta energía

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se dirige a agentes fototerapéuticos de alta energía o, específicamente, a la radiosensibilización y a métodos de tratamiento y formación de imágenes usando dichos agentes fototerapéuticos o radiosensibilizadores. Más concretamente, el tratamiento y la formación de imágenes son de tejido enfermo tal como de tumores, en particular, de tumores cancerosos.

Los tejidos enfermos o los tumores, tales como los de cáncer, normalmente se tratan con el uso de radiación ionizante en un proceso conocido como radioterapia.

15 La radioterapia convencional (que, por lo general, usa radiación electromagnética con energías de 1 KeV o superiores) para el cáncer normalmente actúa atacando las células de crecimiento rápido con radiación ionizante muy penetrante. El uso de dicha radiación es atractivo debido a su capacidad para penetrar en profundidad en el tejido, especialmente cuando el tejido enfermo se encuentra, o se localiza, en el interior de huesos u otras estructuras densas u opacas. Desafortunadamente, el uso del crecimiento rápido como el único criterio para realizar la dirección no limita los efectos de dicho tratamiento a las células cancerosas.

Por este motivo, se han realizado mejoras en los métodos de administración de radiación ionizante en el lugar del tumor canceroso para limitar los efectos de dicha radiación a la zona general del tumor canceroso. Sin embargo, dado que el tejido sano y el tejido canceroso normalmente tienen una respuesta biológica similar a la radiación, existe la necesidad de mejorar la potencia de (o la respuesta biológica hacia) la radiación administrada en las proximidades del tumor, sin afectar al tejido sano circundante.

Como alternativa al uso de radiación ionizante, se ha desarrollado la terapia fotodinámica (PDT), y parece ser bastante prometedora para el tratamiento de una variedad de cánceres. La terapia fotodinámica es la combinación de un agente fotosensible con iluminación específica del sitio (usando radiación óptica, no ionizante) para producir una respuesta terapéutica en tejido enfermo, tal como un tumor. En la PDT, se va a ubicar una concentración preferida de fotosensibilizador en el tejido enfermo, bien a través de procesos naturales o por medio de la aplicación localizada, y no en el tejido sano circundante. Esto proporciona un nivel adicional de especificidad del tejido en relación con el que se podía conseguir a través de la radioterapia convencional, pues la PDT solo es eficaz cuando hay un fotosensibilizador presente en el tejido. Por esta razón, mediante el control de la distribución del agente, se puede evitar el daño en el tejido sano circundante. Desafortunadamente, cuando se usan los métodos convencionales para la etapa de iluminación en la PDT (1) la luz requerida para dicho tratamiento no puede penetrar en profundidad en el tejido; y (2) el médico tiene un control espacial mínimo del sitio de tratamiento. Esto es particularmente problemático cuando el tejido enfermo o el tumor se encuentran o localizan en profundidad en el interior de los huesos u otras estructuras opacas. Algunos de los inventores de la presente invención han sido capaces de resolver muchos de dichos problemas acarreados por la PDT, como se muestra en la patente de EE.UU. N° 5.829.448 de cesión común.

Otros, sin embargo, han centrado sus esfuerzos en desarrollar agentes que sean sensibilizados o activados por la radiación ionizante mencionada anteriormente. Potencialmente, el uso de dicha radiación permitiría el tratamiento de tejido enfermo situado a mayor profundidad del que se puede tratar con la radiación óptica. Los agentes usados con dicha radiación se conocen como radiosensibilizadores. También es deseable alcanzar la concentración preferida de radiosensibilizador en el tejido enfermo, bien a través de procesos naturales o por medio de la aplicación localizada, para proporcionar especificidad relativa adicional a la que se puede alcanzar a través de la radioterapia convencional. El resultado deseado es que la radiación se vuelva más eficaz cuando el radiosensibilizador esté presente en el tejido, de modo que se necesite menos radiación para tratar el tumor de la lesión u otro tejido enfermo, y por consiguiente, se reduzca el posible daño en el tejido sano circundante, producido como resultado de la exposición colateral a la radiación. Por lo tanto, entonces se mejorarían la seguridad y la eficacia.

55 El documento WO-A-96/07431 desvela derivados de rodamina para la terapia fotodinámica del cáncer y la purga *in vitro* de las leucemias.

El documento US-A-4.490.543 desvela bis(5-amino-fluorescein)di-cloroplatino (II) y derivados de fluoresceinamina sustituidos de dicho compuesto como radiosensibilizadores.

60 El documento WO-A-07/03697 desvela sustratos fluorogénicos para el diagnóstico y el tratamiento fotodinámico de los tumores.

65 El éxito o fracaso en última instancia de la metodología de los radiosensibilizadores depende: (1) del rendimiento terapéutico de los agentes; y (2) de la especificidad hacia la enfermedad en el lugar de la activación. No obstante, los agentes y las metodologías de dirección han dado resultados inaceptables en cada una de dichas categorías.

El rendimiento terapéutico de un radiosensibilizador depende principalmente de la mayor absorción de la dosis de radiación aplicada en los tejidos sensibilizados con respecto a los tejidos no sensibilizados. Esta absorción diferencial comúnmente se efectúa mediante el uso de agentes que tienen una alta sección transversal de absorción para un determinado tipo de radiación (tal como rayos X). Por ejemplo, con frecuencia, se usan átomos de metal o halógeno, bien en forma atómica o incorporados a un vehículo molecular, debido a su alta sección transversal para los rayos X. La absorción de los rayos X por dichos átomos parece conducir a emisiones radiactivas secundarias, ionización y otros procesos químicos o físicos que aumentan la citotoxicidad localizada de la energía aplicada (es decir, la muerte de células inducida por radiación o "citotoxicidad con luz").

5 Sin embargo, una alta citotoxicidad con luz no es suficiente para que un agente sea aceptable. Los agentes también deben tener un efecto irrelevante al aplicarse energía (es decir, tener una baja toxicidad en ausencia de radiación o "citotoxicidad a oscuras"). Desafortunadamente, muchos de los agentes que se están investigando en la actualidad como radiosensibilizadores tienen la desventaja de: (a) una citotoxicidad a oscuras relativamente alta o (b) una baja proporción de la citotoxicidad con luz con respecto a la citotoxicidad a oscuras, lo que limita su eficacia y aceptabilidad. Se desean agentes que tengan una alta proporción de la citotoxicidad con luz con respecto a la citotoxicidad a oscuras, porque: (1) se pueden usar de manera segura en un amplio intervalo de dosis; (2) presentarán mayor eficacia en el lugar del tratamiento (debido a la compatibilidad con el uso de dosis más altas como consecuencia de su relativa seguridad); y (3) serán mejor tolerados por todo el organismo del paciente.

10 Un problema adicional que muchos radiosensibilizadores actuales tienen es que el agente no alcanza una concentración preferida significativa en los tumores. En concreto, la mayor parte de la dirección de radiosensibilizadores se ha basado en direcciones físicas tales como la difusión en tumores a través de la neovascularización permeable que, en última instancia, tendrá éxito o no en función de la permeabilidad del tumor a agentes que sean hidrosolubles o que estén en una formulación en suspensión. Como resultado de ello, por lo general, es necesario administrar grandes dosis del agente, bien local o sistémicamente, para saturar todos los tejidos, con la esperanza de alcanzarse un nivel terapéutico en la zona de tratamiento deseada o diana. Tras dicha administración del agente, el paciente tiene que esperar un tiempo de eliminación, que varía de horas a días, para permitir, según lo esperado, la desaparición del exceso de agente de los tejidos sanos que rodean el lugar de tratamiento deseado. Tras ello, cabe esperar que la irradiación del agente residual en el lugar de tratamiento produzca el efecto citotóxico deseado en el tejido enfermo. Desafortunadamente, dicha metodología también puede dañar el tejido sano circundante mediante la activación no deseada, pero inevitable, del agente residual que todavía se encuentra presente en el tejido sano circundante. Una metodología para resolver dicho problema consiste en acoplar el radiosensibilizador con un resto capaz de proporcionar una mejor biodirección en el tejido enfermo. No obstante, esto ha demostrado ser muy difícil de realizar.

15 Sería muy deseable poderse usar el radiosensibilizador para mejorar la identificación del tamaño, la ubicación y la profundidad de la diana de manera que la radiación terapéutica se pudiera administrar con mayor precisión en la diana, tal como un tumor canceroso. El uso de diagnóstico (como agente de contraste) y el uso terapéutico (como radiosensibilizador) combinados del agente reducirían el riesgo del paciente mediante (1) la reducción del número de procesos requeridos necesariamente para el diagnóstico y el tratamiento; (2) la reducción del tiempo global de diagnóstico y tratamiento; y (3) la reducción de costes.

20 Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en desarrollar nuevos sensibilizadores que tengan una o más de las siguientes características: (1) mejor proporción de la citotoxicidad con luz con respecto a la citotoxicidad a oscuras; (2) mejor acumulación del agente en el tejido enfermo con un potente contraste entre el tejido sano y el enfermo; (3) eliminación rápida del tejido normal; y (4) capacidad de combinar la formación de imágenes y la terapia. Otras características deseables incluyen el bajo coste del agente y la historia relevante en materia de regulación (para facilitar la aceptación por parte de los organismos reguladores y la comunidad médica).

## 50 **Sumario de la invención**

La presente invención se dirige a un agente radiosensibilizador para el tratamiento de tejido enfermo usando radiosensibilización o radiación ionizante, agente que comprende un compuesto de xanteno seleccionado entre fluoresceína, 4',5'-diclorofluoresceína, 2',7'-diclorofluoresceína, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína, dibromofluoresceína, Disolvente rojo 72, diyodofluoresceína, eosina B, eosina Y, etil-eosina, eritrosina B, floxina B, rosa de Bengala y 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina, y donde el grupo carboxilo y/o el grupo hidroxilo del xanteno halogenado puede/n comprender ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores de hidratos de carbono, receptores de lípidos, receptores de proteínas, quelantes, hidrocarburos alifáticos o aromáticos de cadena corta o larga, incluyendo los que contienen aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos y azidas.

En una realización adicional de la presente invención, el agente radiosensibilizador también actúa como un agente de contraste de formación de imágenes.

65 Una realización de la presente invención también se dirige a dicho agente radiosensibilizador para el tratamiento de tejido enfermo usando radiosensibilización o radiación ionizante, donde el agente presenta una preferencia por la

concentración en las estructuras biológicamente sensibles del tejido tales como, por ejemplo, las membranas celulares. Preferentemente, el agente se dirige biológica o químicamente a las estructuras biológicamente sensibles.

5 Un segundo aspecto de la presente invención se dirige al uso de un xanteno para la preparación de un agente radiosensibilizador para el tratamiento de tejido enfermo, donde una parte del agente se puede quedar retenida en un tejido enfermo cuando se administra a un paciente, y el agente retenido se puede activar en el tejido enfermo cuando se trata con rayos X u otra radiación ionizante, estando el xanteno seleccionado entre fluoresceína, 4',5'-diclorofluoresceína, 2',7'-diclorofluoresceína, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína, dibromofluoresceína, Disolvente rojo 72, diiodofluoresceína, eosina B, eosina Y, etil-eosina, eritrosina B, floxina B, 10 rosa de Bengala y 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina, y donde el grupo carboxilo y/o el grupo hidroxilo del xanteno halogenado puede/n comprender ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores de hidratos de carbono, receptores de lípidos, receptores de proteínas, quelantes, hidrocarburos alifáticos o aromáticos de cadena corta o larga, incluyendo los que contienen aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos y azidas.

15

### Breve descripción de las figuras

La FIGURA 1 es una ilustración de la estructura química del rosa de Bengala;  
 La FIGURA 2 ilustra la imagen de exploración CAT de tubos de ensayo de rosa de Bengala, agentes de  
 20 contraste de rayos X convencionales y un control;  
 La FIGURA 3 ilustra una exploración CAT de un intervalo de concentraciones de las soluciones de la Figura 3;  
 La FIGURA 4 es un gráfico de la energía frente a la sección transversal para los rayos X para los halógenos.

25

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas en la actualidad

La presente invención se dirige a agentes que pueden interactuar eficazmente con los rayos X u otros tipos de radiación ionizante para producir una respuesta biológica beneficiosa, y a métodos de tratamiento y formación de imágenes usando dichos agentes.

30 Los inventores de la presente invención han descubierto que los agentes radiodensos tales como los xantenos halogenados tratados *infra*, que presentan una preferencia por concentrarse en las membranas celulares y otros componentes y estructuras clave del tejido enfermo, presentarán una mejora de la dosis terapéutica adicional frente a la que es posible con los agentes o mecanismos de mejora previamente conocidos. Dicha mejora de la dosis adicional es una consecuencia del aumento del rendimiento de la radiosensibilización de dichos agentes debido a la mejora en la proximidad de dichos agentes, tras la interacción con el tejido enfermo, a las estructuras sensibles durante la irradiación y la posterior radiosensibilización. En concreto, la mayoría de los radiosensibilizadores funcionan mediante la absorción de energía altamente penetrante (que en sí misma tiene poca interacción directa con el tejido), y luego la liberación de dicha energía de una forma más citotóxica, menos penetrante (tal como la reemisión de energía inferior) que es capaz de interactuar principalmente solo con estructuras o materiales biológicamente sensibles próximos (tales como las membranas celulares y el material genético).

40

Por lo tanto, cualquier agente radiodenso, tal como los xantenos halogenados, que presente una dirección química o biológica hacia dichas estructuras o materiales biológicamente sensibles y que, de ese modo, se concentre sustancialmente en las zonas próximas físicamente a dichas estructuras o dichos materiales, aumentará la eficacia global de la radiosensibilización (es decir, la conversión de la excitación estimulante de alta energía en los efectos citotóxicos localizados). Dicha mejora del rendimiento se produce como consecuencia del aumento de la probabilidad de que la energía liberada próximamente interactúe favorablemente con la diana sensible (antes de desaparecer o disiparse de otro modo de una manera ineficaz) siempre que el agente responsable de dicha reemisión se concentre lo más cerca posible de dicha diana. Expresado de forma sencilla, la energía liberada, que tiene un recorrido libre medio corto, tendrá una mayor probabilidad de interactuar con la diana si se emite desde un agente situado más cerca de la diana.

Dichas metodologías de mejora de la radiosensibilización no se enseñan en la técnica anterior, que se basa principalmente en la dirección basada en la permeabilidad. Por el contrario, la dirección como se enseña por la presente invención usa la metodología anterior basada en la dirección química o biológica. Este tipo de dirección se puede efectuar mediante la separación química del agente en, cerca de o en el interior de la diana (por ejemplo, usando un agente que se divide en las paredes celulares, tal como el rosa de Bengala tratado *infra*, cuya estructura química se ilustra en la Figura 1a), mediante la administración de agente controlado a, cerca de o en el interior de la diana (por ejemplo, mediante la encapsulación de un agente, tal como rosa de Bengala, en un vehículo de administración tal como una micela, una nanopartícula o un liposoma, que interactúe preferentemente con un sitio diana, tal como las paredes celulares, y se puede adherir, fusionar, combinar o interactuar de otro modo de manera que el agente se administre a la diana) o aumentando físicamente la concentración local del agente en, cerca de o en el interior de la diana, por ejemplo, mediante la administración localizada a través de inyección, inundación o pulverización.

65

Preferentemente, dichos agentes tienen una gran sección transversal para los rayos X, una alta proporción de la citotoxicidad con luz con respecto a la citotoxicidad a oscuras, una preferencia por acumularse en el tejido enfermo, un bajo coste, una rápida eliminación del tejido normal y una historia relevante en materia de regulación (para facilitar la aceptación por los organismos reguladores y la comunidad médica).

5 Los solicitantes han descubierto una clase de agentes que se ajusta a dichos criterios y se usa preferentemente en la presente invención. Dichos agentes se denominan xantenos halogenados, y se ilustran en la Figura 1b, donde los símbolos X, Y y Z representan los diversos elementos presentes en las posiciones designadas, y los símbolos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan las diversas funcionalidades presentes en las posiciones designadas. Las propiedades químicas y físicas (tales como los componentes químicos situados en las posiciones X, Y y Z, y las funcionalidades R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el peso molecular) de los xantenos halogenados representativos se resumen en la Tabla 1 anexa. Aunque muchos de los xantenos halogenados son muy solubles en solución acuosa, en general, todos demuestran una preferencia por dividirse selectivamente en los entornos hidrófobos tales como dentro de las membranas celulares.

15 En general, los xantenos halogenados se caracterizan por una baja citotoxicidad a oscuras y propiedades químicas que no se ven sustancialmente afectadas por el entorno químico local ni la unión de derivados funcionales en las posiciones R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>. Además, los xantenos halogenados se dirigirán a algunos tumores u otros tejidos enfermos en base a sus propiedades inherentes de división selectiva.

20 Un ejemplo específico de un xanteno halogenado es el rosa de Bengala (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína, véase 10 de la Figura 1a). En particular, se ha encontrado que el rosa de Bengala se acumula preferentemente en algunos tumores y otros tejidos enfermos (es decir, diana). Por otra parte, el rosa de Bengala tiene otras características deseables tales como una citotoxicidad irrelevante a oscuras, un coste relativamente bajo, capacidad para eliminarse rápidamente del organismo y una historia en materia de regulación parcialmente establecida. Además, los inventores han encontrado que las propiedades químicas especiales del rosa de Bengala le permiten disolverse en solución acuosa a concentraciones altas, aunque conserva una preferencia significativa por entornos hidrófobos tales como el interior de las membranas celulares.

30 Los presentes inventores también han descubierto que la facilidad con la que los xantenos halogenados se dirigen a tejidos específicos o a otros sitios se puede optimizar mediante la unión de derivados funcionales específicos en las posiciones R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, para cambiar la división química o la actividad biológica del agente. Por ejemplo, se puede usar la unión de uno o más restos de dirección en las posiciones R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> para mejorar la dirección a tejidos específicos, tales como tejidos tumorales cancerosos o sitios de infección localizada. Dichos restos de dirección incluyen ADN, ARN, aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores o agentes formadores de complejos de hidratos de carbono, receptores o agentes formadores de complejos de lípidos, receptores o agentes formadores de complejos de proteínas, quelantes, vehículos de encapsulación, hidrocarburos alifáticos o aromáticos de cadena larga o corta, incluyendo los que contienen aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos, azidas u otros restos hidrófilos o hidrófobos.

40 Un ejemplo de dicha característica sería combinar rosa de Bengala con un lípido (en la posición R<sup>1</sup>) a través de esterificación para aumentar la lipofilidad del rosa de Bengala y, por lo tanto, modificar sus propiedades de dirección en un paciente. Dicho agente modificado se podría administrar directamente en forma de una suspensión de micelas o en combinación con un vehículo de administración tal como un tensioactivo, y presentaría una mayor dirección hacia las células tumorales. Las formulaciones adecuadas de dicho agente incluyen cremas y lociones tópicas y líquidos para inyección intravenosa o parenteral.

50 La Figura 4 demuestra que la fuerte absorción de los halógenos de los xantenos halogenados se produce muy por debajo de las energías usadas para los dispositivos de rayos X terapéuticos o de diagnóstico convencionales, que generalmente usan energías superiores a 30 keV. De hecho, el contenido de halógeno de los xantenos halogenados convierte esta clase de agentes en potentes absorbentes de los rayos X y, por lo tanto, hace que sean muy adecuados como radiosensibilizadores. Además, dado que la sección transversal para los rayos X aumenta sustancialmente en el orden de F < Cl < Br < I, se prefiere el uso de dichos xantenos halogenados con un gran contenido de I o Br para la sensibilización de rayos X. Por otro lado, los ensayos indican que la presencia de I o Br produce una mejor sensibilización con respecto a la que es posible con otros halógenos. Por lo tanto, como se muestra en la Tabla 1, la tetrabromoeritrosina, el rosa de Bengala, la floxina B, la eritrosina B y la eosina Y tienen secciones transversales para los rayos X mayores a las del Disolvente rojo o la eosina B como consecuencia de las respectivas diferencias en el contenido de halógeno y, por lo tanto, se prefieren para su uso como agentes sensibilizadores de rayos X. Más preferentemente, el alto contenido de yodo del rosa de Bengala y sus derivados, y la sustitución de bromo adicional de la 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina y sus derivados, convierte a estos agentes en los agentes sensibilizadores de rayos X más preferidos de esta clase.

60 Por consiguiente, en la presente invención, se usa al menos un xanteno halogenado como sensibilizador de rayos X o agente radiosensibilizador para el tratamiento de tejido enfermo usando radiosensibilización. Antes de la radiosensibilización, el agente se puede administrar oralmente, sistémicamente (por ejemplo, mediante una inyección) o tópicamente, de una manera bien conocida en la técnica. En una realización preferida adicional de la presente invención, el rosa de Bengala o la 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina es el agente radiosensibilizador. También se

prefiere que el uso de rayos X u otra radiación ionizante con energía  $\geq$  aproximadamente 1 keV y  $\leq$  1.000 MeV para activar el agente. Preferentemente, el agente se activa usando rayos X que tengan un exceso de energía de 30 keV.

5 Los solicitantes también han descubierto que los xantenos halogenados se pueden usar como agente de contraste de formación de imágenes por rayos X o formación de imágenes por otra radiación ionizante, tal como exploración CAT, fluorografía u otros procedimientos relacionados. En particular, los inventores han descubierto que los xantenos halogenados son particularmente eficaces como agentes de contraste de formación de imágenes debido a sus grandes secciones transversales para los rayos X y debido a que su estructura química, que tiene una alta densidad de electrones por su importante contenido de halógeno, les hace opacos a los rayos X u otra radiación ionizante usada para la formación de imágenes. Por ejemplo, el rosa de Bengala es muy opaco a los rayos X usados para la exploración CAT o formación de imágenes normal por rayos X. Las Figuras 2 y 3 ilustran la opacidad del rosa de Bengala contra agentes de contraste de rayos X convencionales y un control. Dichas figuras son dibujos de imágenes reales de los experimentos realizados por los inventores de la presente invención. Por ejemplo, la imagen de la exploración CAT de tubos de ensayo que contienen diversas soluciones que se muestra en la Figura 2 demuestra que el yodo (350 mg/ml en base acuosa), el rosa de Bengala (225 mg de halógeno/ml en solución salina) y Omnipaque™ (350 mg/ml de iohexol) tienen densidades de rayos X similares. Además, dichas densidades son espectacularmente superiores a las de un control (solución salina). Una imagen de exploración CAT de diversas diluciones de estas mismas soluciones (mantenidas en pocillos en una placa de muestra de 96 pocillos) ilustrada en el dibujo de la Figura 3 demuestra además que el rosa de Bengala muestra una respuesta comparable a la de los agentes de contraste de rayos X convencionales en un intervalo de concentraciones.

Por consiguiente, es una realización preferida adicional de la presente invención el uso de al menos un agente de xanteno halogenado como agente de contraste de formación de imágenes para la formación de imágenes y la detección de tejido enfermo basadas en la radiación de rayos X o ionizante y, posteriormente, el tratamiento del tejido enfermo detectado por radiosensibilización del agente residual presente en dicho tejido.

La presente descripción se ha ofrecido únicamente con fines ilustrativos, y no pretende limitar la invención de la presente solicitud, que se define en las reivindicaciones que figuran más adelante.

30

Tabla I. Propiedades físicas de los xantenos halogenados ilustrativos

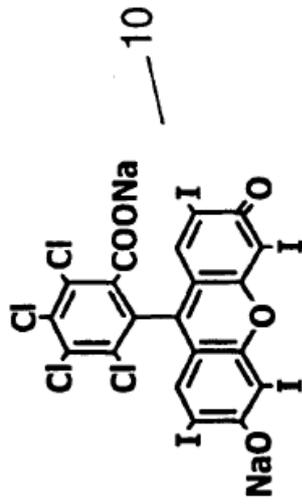
Compuesto	Sustitución					PM (g)
	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
4',5'-Diclorofluoresceína	Cl	H	H	Na	Na	445
2',7'-Diclorofluoresceína	H	Cl	H	Na	Na	445
4,5,6,7-Tetraclorofluoresceína	H	H	Cl	H	H	470
2',4',5',7'-Tetraclorofluoresceína	Cl	Cl	H	Na	Na	514
Dibromofluoresceína	Br	H	H	Na	Na	534
Disolvente rojo 72	H	Br	H	H	H	490
Diyodofluoresceína	I	H	H	Na	Na	628
Eosina B	NO <sub>2</sub>	Br	H	Na	Na	624
Eosina Y	Br	Br	H	Na	Na	692
Etil-eosina	Br	Br	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	K	714
Eritrosina B	I	I	H	Na	Na	880
Floxina B	Br	Br	Cl	Na	Na	830
Rosa de Bengala	I	I	Cl	Na	Na	1.018
4,5,6,7-Tetrabromoeritrosina	I	I	Br	Na	Na	1.195

## REIVINDICACIONES

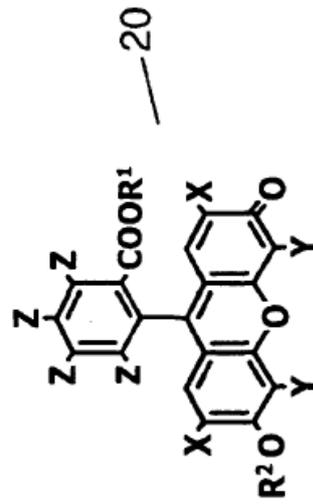
1. Un agente radiosensibilizador para el tratamiento de tejido enfermo usando radiosensibilización o radiación ionizante, agente que comprende un compuesto de xanteno seleccionado entre fluoresceína, 4',5'-diclorofluoresceína, 2',7'-diclorofluoresceína, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína, dibromofluoresceína, Disolvente rojo 72, diyodofluoresceína, eosina B, eosina Y, etil-eosina, eritrosina B, floxina B, rosa de Bengala y 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina, y donde el grupo carboxilo y/o el grupo hidroxilo del xanteno halogenado puede/n comprender ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores de hidratos de carbono, receptores de lípidos, receptores de proteínas, quelantes, hidrocarburos alifáticos o aromáticos de cadena corta o larga, incluyendo los que contienen aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos y azidas.
2. Un agente radiosensibilizador para el tratamiento de tejido enfermo usando radiosensibilización o radiación ionizante, agente que comprende un compuesto de xanteno seleccionado entre la sal disódica de fluoresceína, la sal disódica de 4',5'-diclorofluoresceína, la sal disódica de 2',7'-diclorofluoresceína, la sal disódica de 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína, la sal disódica de dibromofluoresceína, la sal disódica de diyodofluoresceína, la sal disódica de eosina B, la sal disódica de eosina Y, la sal potásica de etil-eosina, la sal disódica de eritrosina B, la sal disódica de floxina B, la sal disódica de rosa de Bengala, un éster lipídico de rosa de Bengala y la sal disódica de 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina.
3. El agente de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde dicho agente presenta una preferencia por la concentración en estructuras biológicamente sensibles de tejido.
4. El agente de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicho tejido enfermo es tejido canceroso.
5. El agente de cualquier reivindicación anterior, donde dicho xanteno es rosa de Bengala, un éster lipídico de rosa de Bengala o la sal disódica de rosa de Bengala.
6. El agente de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicho xanteno es 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina o la sal disódica de 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina.
7. El agente de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicho xanteno es floxina B, eritrosina B, eosina Y, la sal disódica de floxina B, la sal disódica de eritrosina B o la sal disódica de eosina Y.
8. El agente de cualquier reivindicación anterior, donde dicho xanteno tiene un alto contenido de yodo o bromo.
9. El agente de cualquier reivindicación anterior, donde dicho agente radiosensibilizador también puede actuar como agente de contraste de formación de imágenes.
10. El agente de la reivindicación 9, donde dicho radiosensibilizador puede actuar como agente de contraste de formación de imágenes para la exploración de tomografía axial computarizada.
11. El agente de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde dicho radiosensibilizador puede actuar como agente de contraste de formación de imágenes para la formación de imágenes por rayos X.
12. El agente de cualquier reivindicación anterior, donde dicho agente puede activarse mediante radiación ionizante que tiene una energía aproximadamente superior o igual a 1 keV y inferior o igual a aproximadamente 1.000 MeV.
13. El agente de la reivindicación 12, donde dicho agente puede activarse mediante rayos X que tienen una energía superior a 30 keV.
14. El agente de cualquier reivindicación anterior, donde dicho agente está encapsulado en un vehículo de administración.
15. El agente de la reivindicación 14, donde dicho vehículo de administración es una micela, una nanopartícula o un liposoma.
16. El agente de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, donde dicho agente presenta una preferencia por concentrarse en membranas celulares.
17. El agente de cualquiera de las reivindicaciones 3-16, donde dicho agente se puede dirigir biológicamente a dichas estructuras biológicamente sensibles.
18. El agente de cualquiera de las reivindicaciones 3-17, donde dicho agente se puede dirigir químicamente a dichas estructuras biológicamente sensibles.

19. Uso de un xanteno para la preparación de un agente radiosensibilizador para el tratamiento de tejido enfermo, donde una parte del agente se puede quedar retenida en un tejido enfermo cuando se administra a un paciente, y el agente retenido se puede activar en el tejido enfermo cuando se trata con rayos X u otra radiación ionizante, estando el xanteno seleccionado entre fluoresceína, 4',5'-diclorofluoresceína, 2',7'-diclorofluoresceína, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína, dibromofluoresceína, Disolvente rojo 72, diyodofluoresceína, eosina B, eosina Y, etil-eosina, eritrosina B, floxina B, rosa de Bengala y 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina, y donde el grupo carboxilo y/o el grupo hidroxilo del xanteno halogenado puede/n comprender ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), aminoácidos, proteínas, anticuerpos, ligandos, haptenos, receptores de hidratos de carbono, receptores de lípidos, receptores de proteínas, quelantes, hidrocarburos alifáticos o aromáticos de cadena corta o larga, incluyendo los que contienen aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres, amidas, aminas, nitrilos y azidas.
20. Uso de un xanteno para la preparación de un agente radiosensibilizador para el tratamiento de tejido enfermo, donde una parte del agente se puede quedar retenida en un tejido enfermo cuando se administra a un paciente, y el agente retenido se puede activar en el tejido enfermo cuando se trata con rayos X u otra radiación ionizante, estando el xanteno seleccionado entre la sal disódica de fluoresceína, la sal disódica de 4',5'-diclorofluoresceína, la sal disódica de 2',7'-diclorofluoresceína, la sal disódica de 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína, la sal disódica de dibromofluoresceína, la sal disódica de diyodofluoresceína, la sal disódica de eosina B, la sal disódica de eosina Y, la sal potásica de etil-eosina, la sal disódica de eritrosina B, la sal disódica de floxina B, la sal disódica de rosa de Bengala, un éster lipídico de rosa de Bengala y la sal disódica de 4,5,6,7-tetrabromoeritrosina.
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 19 o la reivindicación 20, donde dicho xanteno es un xanteno halogenado yodado o bromado.
22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho xanteno es rosa de Bengala, un éster lipídico de rosa de Bengala o la sal disódica de rosa de Bengala
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho xanteno es floxina B, eritrosina B, eosina Y, la sal disódica de floxina B, la sal disódica de eritrosina B o la sal disódica de eosina Y
24. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, donde dicho agente es además adecuado para facilitar la formación de imágenes del paciente usando radiación para identificar el tejido enfermo.
25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, donde la formación de imágenes se realiza a través de tomografía axial computarizada o formación de imágenes por rayos X.
26. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, donde dicho agente es adecuado para la administración por inyección.
27. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, donde dicho agente está encapsulado en un vehículo de administración, siendo dicho vehículo una micela, una nanopartícula y/o un liposoma.
28. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27, donde el agente se puede dirigir biológicamente a una estructura biológicamente sensible de dicho tejido enfermo.
29. Uso de acuerdo con la reivindicación 28, donde dicha estructura biológicamente sensible es membranas celulares del tejido enfermo.
30. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 29, donde dicho agente puede activarse mediante radiación ionizante que tenga una energía aproximadamente superior o igual a 1 keV e inferior o igual a aproximadamente 1.000 MeV.

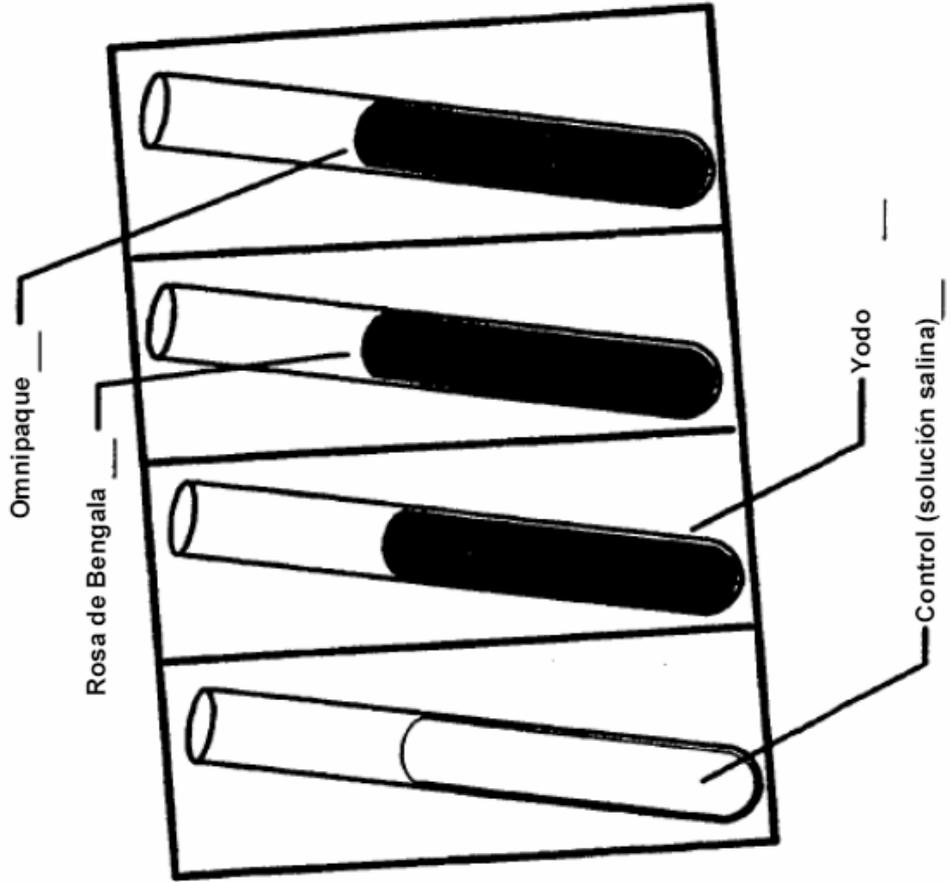
**Fig. 1a**



**Fig. 1b**



**Fig. 2**



**Fig. 3**

