

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 910 034**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2010.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2016 PCT/EP2016/081809**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17103285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2016 E 16810437 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2022 EP 3389716**

54 Título: **Procedimiento de fototerapia dinámica (FTD) para el cáncer de vejiga**

30 Prioridad:

17.12.2015 EP 15200938

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

11.05.2022

73 Titular/es:

**PHOTOCURE ASA (100.0%)
Hoffsveien 4
0275 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**HESTDAL, KJETIL y
GODAL, ASLAK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 910 034 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

Procedimiento de fototerapia dinámica (FTD) para el cáncer de vejiga

- 5 La presente invención se refiere a una composición en forma de solución acuosa que comprende éster 5-ALA-hexílico (hexaminolevulinato, HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de fototerapia dinámica (FTD) para el cáncer de vejiga y su uso como adyuvante o tratamiento prequirúrgico en el tratamiento del cáncer de vejiga.
- 10 El cáncer de vejiga es el noveno diagnóstico de cáncer más común en todo el mundo, con más de 330 000 casos nuevos cada año y más de 130 000 muertes por año. En cualquier momento, 2,7 millones de personas tienen antecedentes de cáncer de vejiga urinaria.
- 15 El diagnóstico de cáncer de vejiga depende por último del examen cistoscópico de la vejiga (cistoscopia) y la evaluación histológica del tejido resecado. En general, la cistoscopia se realiza inicialmente en el consultorio, usando instrumentos flexibles. En el diagnóstico inicial del cáncer de vejiga, un 70 % de los casos se diagnostican como cáncer de vejiga no musculoinvasor (CVNMI) y aproximadamente un 30 % como cáncer de vejiga musculoinvasor (CVMI).
- 20 Si se ha detectado un tumor vesical durante la cistoscopia, el paciente se someterá a una resección transuretral (RTU), es decir, un procedimiento donde se visualiza la vejiga a través de la uretra y se resecan los tumores y las lesiones. En el caso de CVNMI, una resección de este tipo es para extirpar completamente el tumor. En el caso de CVMI, dicha resección es de naturaleza paliativa. Aparte de la resección del tumor, la RTU también se lleva a cabo para posibilitar un correcto diagnóstico histológico del cáncer de vejiga por un anatomopatólogo en base al examen del tumor resecado/biopsias del tumor.
- 25 Como procedimiento estándar, la cistoscopia y la RTU se realizan usando luz blanca. Sin embargo, puesto que el uso de luz blanca puede dar lugar a que se pasen por alto lesiones que están presentes pero no son visibles, a menudo se usa el diagnóstico fotodinámico (DFD) en dichos procedimientos. En general, el DFD implica la administración de un fotosensibilizador o un precursor del mismo (es decir, un "agente fotosensibilizante") en un área de interés. El fotosensibilizador o precursor del mismo se absorbe en las células, donde un precursor de un fotosensibilizador se convierte en un fotosensibilizador activo. Tras la exposición del área de interés a la luz de una longitud de onda adecuada, el fotosensibilizador se excita y, tras la relajación a su estado fundamental, se produce la fluorescencia, que se detecta.
- 30 El éster 5-ALA-hexílico y sus sales son dichos agentes fotosensibilizadores. El HAL penetra preferentemente en las células que proliferan rápidamente, por ejemplo, las células tumorales, donde se convierte en porfirinas, tales como la protoporfirina IX (PpIX), que son fotosensibilizadores y compuestos fluorescentes. Bajo la iluminación de luz azul posterior, las porfirinas emiten luz roja y por tanto posibilitan una visualización específica y exacta del tumor. Hexvix®, en los EE. UU. y Canadá Cysview®, (Photocure ASA/Photocure Inc/Ipsen SA) es un agente de diagnóstico aprobado disponible comercialmente que comprende HAL. Como complemento de la luz blanca, Hexvix® se usa conjuntamente con luz azul en la detección fotodinámica del cáncer de vejiga durante los procedimientos de cistoscopia y RTU, véase, por ejemplo, Cysview®, Highlights of Prescribing Information, 2011). Dicha detección fotodinámica se ha convertido en una parte importante del abordaje global del cáncer de vejiga, es decir, diagnóstico y tratamiento de esta afección (véase, por ejemplo, Thomas *et al.*, Urology 68, Suplemento, 2006, 206).
- 35 En pacientes con CVNMI, la cistoscopia y la RTU guiadas por HAL han incrementado la detección tanto de papilomas como de lesiones planas de carcinoma localizado (CIS), de los que las últimas son difíciles de detectar solamente con luz blanca. La RTU guiada por HAL del cáncer de vejiga en pacientes con CVNMI ha reducido además la tasa de tumor residual después de dichos procedimientos y ha dado lugar a tasas superiores de supervivencia sin recidiva (SSR) e intervalos de SSR prolongados en comparación con la RTU solamente con luz blanca (véase Rink *et al.*, Eur Urol 4(64), 2013, 624). Se cree que las tasas superiores de SSR en pacientes que se sometieron a RTU guiada por HAL de cáncer de vejiga se deben a tasas de detección mejoradas y resección de tumores de otro modo no detectados (Burger *et al.*, Eur Urol 5(64), 2013, 846-854). Las pautas europeas existentes sobre CVNMI y las declaraciones de consenso de varios grupos de expertos recomiendan el uso de RTU guiada por HAL en diversos entornos de abordaje de CVNMI y algunos incluso recomiendan su uso en todos los pacientes con CVNMI en la RTU inicial (Witjes *et al.*, Eur Urol 1(66), 2014, 863).
- 40 La detección de todas las lesiones tumorales durante la RTU y la tasa de tumor residual en la vejiga en pacientes con CVMI no es un problema, la vejiga se extirpa en su totalidad de todos modos. Por consiguiente, la RTU en pacientes con CVMI normalmente se realiza solamente con luz blanca y no existe ninguna recomendación de pauta sobre el uso de la guía por HAL bajo dichas RTU. Sin embargo, la RTU guiada por HAL parece tener un impacto en la supervivencia sin recidiva también en pacientes que se someten a una cistectomía: en 268 pacientes consecutivos que se sometieron a una cistectomía por cáncer de vejiga, se investigó retrospectivamente si los pacientes antes de la cistectomía se habían sometido a una RTU guiada por HAL o si la RTU se llevó a cabo solamente con luz blanca. Se usó el análisis de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia sin recidiva (SSR) y la supervivencia global (SG). La SSR a 3 años fue de un 69,8 % en pacientes con RTU guiada por HAL y de un 58,2 % en pacientes con RTU solamente con luz blanca.

La SG a 3 años fue de un 65,0 % en pacientes con RTU guiada por HAL y de un 56,6 %. Estos resultados indican que la RTU guiada por HAL se asocia con una SSR mejorada después de la cistectomía en pacientes con CVMI (Gakis *et al.*, Urology, vol. 82, número 3, Suplemento, 2013, Unmoderated Posters, UP.046).

La FTD, como DFD, implica la administración de un fotosensibilizador o un precursor del mismo (es decir, un "agente fotosensibilizante") en un área de interés. El efecto terapéutico de la FTD se basa en una reacción fototóxica: el fotosensibilizador o precursor del mismo se absorbe en las células, donde un precursor de un fotosensibilizador se convierte en un fotosensibilizador activo. Tras la exposición del área de interés a la luz de una longitud de onda adecuada, el fotosensibilizador se excita desde un estado de singlete fundamental a un estado de singlete excitado. A continuación se somete a un cruce intersistema hasta un estado de triplete excitado de mayor duración. Una de las pocas especies químicas presentes en el tejido con un estado de triplete fundamental es el oxígeno molecular. Cuando el fotosensibilizador y una molécula de oxígeno están en proximidad, puede tener lugar una transferencia de energía que permite que el fotosensibilizador se relaje a su estado de singlete fundamental y cree una molécula de oxígeno en estado de singlete excitado. El oxígeno singlete es una especie química muy reactiva y reaccionará rápidamente con cualquier biomolécula cercana. Por último, estas reacciones destruirán las células, es decir, las células cancerosas.

Helander *et al.*, Journal of Biomedical Optics, 19(8), 088002 (agosto de 2014) se refiere a la iluminación de luz roja frente a azul en la fototerapia dinámica con 5-aminolevulinato de hexilo en diversas líneas de células cancerosas.

La FTD se ha sugerido previamente para el tratamiento del cáncer de vejiga y se han llevado a cabo estudios clínicos para investigar la eficacia y la seguridad de dicho tratamiento.

Berger *et al.*, Urol 2003, 61(2), 338-341, han usado la FTD como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de vejiga. El precursor ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) se instiló como una solución en la vejiga. La FTD se llevó a cabo con luz roja (633 nm) con un sistema láser y una sonda situada en el centro de la vejiga para garantizar que todo el interior de la vejiga reciba la misma dosis de luz. Se proporcionaron dosis de luz de 30 J/cm² y 50 J/cm² durante un período de 16 a 32 minutos (tiempo de irradiación medio de 21 minutos). Con las dosis de luz mencionadas anteriormente, la tasa de fluencia media (calculada como dosis de luz dividida entre el tiempo [s]) fue por tanto de 23,8 y 39,7 mW/cm². Se produjeron efectos secundarios en forma de síntomas urinarios molestos en todos los pacientes y en un 13 % de los pacientes, estos síntomas no se resolvieron antes de las 2 semanas.

Waidelich *et al.*, Urol 2003, 61(2), 332-337 también usó 5-ALA pero eligió la irradiación con luz blanca de una bombilla de xenón. La luz se transmitía a la vejiga por medio de una fibra de vidrio que se insertaba en el canal de trabajo de un cistoscopio. El centrado de la punta de la fibra se realizó con la ayuda de una sonda con globo que se diseñó específicamente para el procedimiento en base a una sonda de irrigación transuretral. La posición de la punta de la fibra se comprobó por ecografía. La FTD se realizó bajo anestesia general y se proporcionó una dosis de luz de 100 J/cm² durante un período de 60 a 150 minutos (es decir, a una tasa de fluencia de 11,1-27,7 mW/cm²). De los 12 pacientes que se sometieron a tratamiento, todos los pacientes se quejaron de frecuencia y urgencia urinaria que fue tratada médicamente. En 7 pacientes, los síntomas desaparecieron en una semana, mientras que en 5 pacientes continuaron durante 3 semanas.

Skyrme *et al.*, BJU Int 2005, 95(5), 1206-1210, usaron la FTD como tratamiento posquirúrgico del cáncer de vejiga a la quimioterapia intravesical con mitomicina. Posterior al tratamiento con mitomicina, se llevó a cabo la FTD con 5-ALA bajo anestesia general o raquídea con irradiación de luz láser roja (635 nm) que se transmitió al interior de la vejiga por medio de una fibra láser con punta difusora que se insertó en el canal de trabajo de un cistoscopio. Sin embargo, el centrado resultó ser complejo, la visualización por ecografía resultó ser difícil y el tratamiento se tuvo que interrumpir a intervalos de 5 minutos para garantizar que no hubiera ni descompresión ni contacto entre la punta de la fibra y la pared de la vejiga. Para este tratamiento se proporcionaron dosis de luz de 10, 15 y 25 J/cm², a una tasa de fluencia de 18 mW/cm². Una dosis de luz de 25 J/cm² se consideró el límite superior de tolerabilidad para este tratamiento en términos de efectos secundarios.

También se ha usado HAL en FTD del cáncer de vejiga. Bader *et al.*, Urol. Oncol. Seminars and Original Investigations 31, 2013, 1178-1183, han usado soluciones de HAL (8 mM y 16 mM) y la irradiación se llevó a cabo con luz blanca de una bombilla de xenón, transmitida a la vejiga por medio de una fibra de vidrio, que se insertó en el canal de trabajo de un cistoscopio. Los pacientes recibieron 3 FTD con HAL cada seis semanas, que se realizaron bajo anestesia general. Se proporcionó una dosis de luz de 100 J/cm², pero un subconjunto de pacientes recibió 25 J/cm² en el primer tratamiento, 50 J/cm² en el segundo tratamiento y 100 J/cm² en el tercer tratamiento. Esos pacientes también recibieron anestesia local en lugar de anestesia general. La irradiación se llevó a cabo durante un período de 52 - 100 minutos, es decir, el intervalo de la tasa de fluencia calculado en base a la dosis de luz y el tiempo de irradiación fue de 4 mW/cm² (25 J/cm² durante 100 min) a 32 mW/cm² (100 J/cm² durante 52 min). Se llevó a cabo RTU con HAL estándar antes de cada procedimiento de FTD y cualquier papiloma observado en este punto se reseco antes de la FTD. Después de la FTD, la vejiga se inspeccionó nuevamente con luz azul. Se informaron de 128 efectos adversos en 17 pacientes (aproximadamente un 88 %) y 7 efectos adversos graves en 4 pacientes (23,5 %), de los que 2 se consideraron relacionados con la FTD. De los 17 pacientes incluidos, 9 estaban libres de tumor a los 6 meses (52,9 %), 4 estaban libres de tumor a los 9 meses (23,5 %) y 2 estaban libres de tumor a los 21 meses (11,8 %).

La desventaja de los procedimientos descritos anteriormente es que se necesita un equipo especialmente diseñado para llevar a cabo la FTD, que no está disponible comercialmente. Además, el uso de fibras de luz y la colocación de la punta de dichas fibras de luz en el centro de la vejiga es complicado y engorroso, se debe verificar la localización de la punta de la fibra por ecografía o se debe interrumpir el procedimiento de FTD para asegurarse de que la punta de la fibra todavía está en el centro y no toca la pared de la vejiga, lo que podría dar lugar a lesiones. Además, los efectos secundarios son frecuentes y, dependiendo de los parámetros de FTD usados, puede pasar mucho tiempo antes de que se resuelvan.

Por consiguiente, existe una necesidad de procedimientos novedosos y mejorados de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga.

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en el presente documento a procedimientos de tratamiento se refiere a las composiciones para su uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la presente invención. Los procedimientos de tratamiento médico no forman parte de la invención.

En un primer modo de realización, la invención proporciona una composición en forma de solución acuosa que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de un 0,1 a un 5 % en peso del peso total de la composición para su uso en un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, en el que dicha composición se instila en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento, y el interior de dicha vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15 J/cm².

Sin querer ceñirse a esta teoría, la fototerapia dinámica de acuerdo con la invención parece afectar el cáncer de vejiga en diferentes niveles: si el procedimiento de la invención se lleva a cabo conjuntamente con una RTU, debido a una reacción fototóxica como se describe anteriormente, las células tumorales residuales, es decir, las células tumorales que no se han eliminado durante la RTU y/o las células tumorales que se han vuelto a unir, es decir, las células tumorales que se han desprendido durante la RTU pero que permanecen en la vejiga debido a un lavado insuficiente se destruyen. Por otra parte, la fototerapia dinámica de acuerdo con la invención parece estimular el sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer de vejiga, véase el ejemplo 3 de la presente solicitud. La fototerapia dinámica de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo con equipos disponibles comercialmente, véase a continuación, y es muy bien tolerada, con solo unos pocos y transitorios acontecimientos adversos (véase Fradet *et al.*, J. Urol. 2007, 178, 68-73).

El cáncer de vejiga en el contexto de la invención es cáncer de vejiga musculoinvasor (CVMI) o bien cáncer de vejiga no musculoinvasor (CVNMI). En el contexto del primer modo de realización anterior, el cáncer de vejiga es preferentemente CVNMI, que aparece como papilomas y lesiones planas (carcinoma localizado, CIS).

El término "éster 5-ALA-hexílico" (HAL) indica aminolevulinato de n-hexilo, es decir, 5-amino-4-oxo-pentanoato de n-hexilo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" indica una sal que es adecuada y cumple los requisitos relacionados, por ejemplo, con la seguridad, la biodisponibilidad y la tolerabilidad (véase, por ejemplo, P. H. Stahl *et al.* (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002).

La síntesis del éster 5-ALA-hexílico es conocida en la técnica. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en el documento WO 96/28412. En resumen, el éster 5-ALA-hexílico se puede preparar por reacción de 5-ALA con hexanol en presencia de un catalizador, por ejemplo, un ácido. Además, el clorhidrato de éster 5-ALA-hexílico está disponible comercialmente, por ejemplo, en forma de Hexvix® (por ejemplo, Photocure ASA) o Cysview® (por ejemplo, Photocure Inc.).

El éster 5-ALA-hexílico para su uso en la invención está preferentemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dichas sales son preferentemente sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfónico y derivados del ácido sulfónico, las sales de ésteres de ALA y los últimos ácidos se describen en el documento WO 2005/092838. Un ácido preferente es el ácido clorhídrico, HCl. Los procedimientos sintéticos para la formación de sales son convencionales en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento WO 2005/092838.

La concentración de HAL en la composición para su uso en la invención está en el intervalo de un 0,1 a un 5 % en peso del peso total de la composición o la concentración equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de HAL, preferentemente de un 0,15 a un 3,5 % y lo más preferentemente un 0,17 %, que corresponde, por ejemplo, a un 0,2 % de clorhidrato de HAL (8 mM).

La composición para su uso en la invención puede comprender vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables.

La composición para su uso en la invención es una solución acuosa de HAL y lo más preferentemente una solución de HAL en un tampón acuoso, preferentemente un tampón fosfato. En un modo de realización en particular preferente, la composición para su uso en la invención comprende como vehículo líquido un tampón fosfato acuoso que comprende fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua.

En un modo de realización preferente, HAL o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona en forma liofilizada y se reconstituye en un vehículo líquido, preferentemente en agua o una solución acuosa, lo más preferentemente en un tampón acuoso, antes de su uso.

Si la composición para su uso en la invención es una composición líquida que comprende agua, el pH de dicha composición está preferentemente en el intervalo de 4,5 a 7,5, más preferentemente un pH en el intervalo de 5,7 a 7,2.

En un modo de realización en particular preferente, la composición para su uso de la invención es Hexvix®, es decir, una solución de clorhidrato de HAL (2 mg/ml; 8 mM) en un tampón acuoso que comprende fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua.

La cantidad de la composición que se instila en la vejiga puede variar de acuerdo con el volumen y el tamaño de la vejiga. En general, y como se observa en el uso de Hexvix®, es adecuado y suficiente un volumen de aproximadamente 50 ml de la composición que comprende clorhidrato de HAL al 0,2 % (8 mM).

La composición para su uso en la invención se instila preferentemente en la vejiga vacía a través de una sonda y se deja en la vejiga de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 3 horas, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, lo más preferentemente no menos de aproximadamente 1 hora. Antes de exponer el interior de la vejiga a la luz, se vacía la vejiga. Si el paciente no puede retener la composición durante aproximadamente 1 hora, se debe permitir que pase al menos aproximadamente 1 hora desde la instilación de la composición en la vejiga hasta el inicio de la exposición del interior de la vejiga a la luz.

En un modo de realización preferente, se instila Hexvix® en la vejiga a través de una sonda y se deja en la vejiga durante aproximadamente 1 hora. A continuación se vacía la vejiga, antes de que el interior de la vejiga se exponga a la luz. Si el paciente no puede retener la composición durante aproximadamente 1 hora, se permite que pase al menos aproximadamente 1 hora desde la instilación de Hexvix® hasta el inicio de la exposición del interior de la vejiga a la luz.

En el procedimiento de la invención, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm². En un modo de realización preferente, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm².

En el procedimiento de la invención, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15 J/cm². En un modo de realización preferente, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y se proporciona luz azul a una dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm².

Aún en otro modo de realización preferente, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm² y dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15 J/cm². En un modo de realización más preferente, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm² y dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,7 a 10,2 J/cm². En otro modo de realización más preferente, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm² y dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm².

Aún en otro modo de realización preferente, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² y dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm². Aún en otro modo de realización preferente, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm² y dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,7 a 10,2 J/cm².

En otro modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, en el que dicha composición se instila en la vejiga de

un paciente que necesita dicho tratamiento y el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15 J/cm². En un modo de realización preferente, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, en el que dicha composición se instila en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento y el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm² y dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15 J/cm².

En un modo de realización preferente, el interior de la vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm², y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm².

En otro modo de realización preferente, el interior de la vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm², y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm², en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm² y dicha luz blanca a una dosis de luz de 0,6 a 15,0 J/cm², por ejemplo, 10,0, 11,5 o 13,0 J/cm².

En general, la irradiación, es decir, la exposición del interior de la vejiga a luz azul o blanca y azul, se lleva a cabo durante un período de 2 a 20 minutos.

Para exponer el interior de la vejiga a la luz, se usa luz azul, es decir, longitudes de onda de aproximadamente 360 nm a aproximadamente 450 nm. En otro modo de realización, se usa luz blanca, es decir, luz visible con longitudes de onda de aproximadamente 350 a aproximadamente 700 nm y luz azul, es decir, longitudes de onda de aproximadamente 360 nm a aproximadamente 450 nm. Tanto para la exposición a la luz azul como a la luz blanca, el interior de la vejiga se puede exponer en primer lugar a la luz blanca y a continuación a la luz azul o viceversa. En un modo de realización preferente, el interior de la vejiga se expone en primer lugar a la luz blanca y a continuación a la luz azul.

La fuente de luz puede ser una lámpara o un láser. En un modo de realización preferente, se usa como fuente de luz un cistoscopio de luz azul, rígido o flexible, comercialmente disponible (por ejemplo, de Karl Storz, Olympus, Richard Wolf) en el procedimiento de fototerapia dinámica de la invención. Dichos cistoscopios de luz azul permiten la irradiación de luz tanto blanca como azul, y no se necesitan modificaciones tales como fibras de luz o puntas difusoras para usar dichos cistoscopios en el procedimiento de la invención. Los cistoscopios disponibles comercialmente están equipados con una lámpara, por ejemplo, una lámpara de arco de xenón que emite luz blanca y medios para proporcionar luz azul, por ejemplo, un sistema de filtro bloquea todas las demás longitudes de onda distintas de las de la luz azul.

En un segundo modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, que comprende la instilación en la vejiga de un paciente de una composición como se describe en el presente documento que es una solución de clorhidrato de HAL en un tampón acuoso, y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm². En otro segundo modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm². Aún en otro segundo modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm² y dicha luz azul a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².

En el segundo modo de realización y en todos los segundos modos de realización preferentes, la solución comprende 2 mg/ml de clorhidrato de HAL. Las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz azul se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este segundo modo de realización. Además, las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este segundo modo de realización. Además, las combinaciones preferentes de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz azul y de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este segundo modo de realización.

En un tercer modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, que comprende la instilación en la vejiga de un paciente de una composición como se describe en el presente documento que es una solución de clorhidrato de HAL en un tampón acuoso, y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm². En un tercer modo de realización preferente, dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,7 a 10,2 J/cm² o de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm². En otro tercer modo de realización

preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm². Aún en otro tercer modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una

En el tercer modo de realización y en todos los terceros modos de realización preferentes, la solución comprende 2 mg/ml de clorhidrato de HAL. Las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz azul se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este tercer modo de realización. Además, las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este tercer modo de realización. Además, las combinaciones preferentes de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz azul y de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este tercer modo de realización.

En un cuarto modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, que comprende la instilación en la vejiga de un paciente de una composición como se describe en el presente documento, que es una solución de clorhidrato de HAL en un tampón acuoso que comprende fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua, y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm². En otro cuarto modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm². Aún en otro cuarto modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm² y dicha luz azul a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².

En el cuarto modo de realización y en todos los cuartos modos de realización preferentes, la solución comprende 2 mg/ml de clorhidrato de HAL. Las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz azul se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este cuarto modo de realización. Además, las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este cuarto modo de realización. Además, las combinaciones preferentes de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz azul y de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este cuarto modo de realización.

En un quinto modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, que comprende la instilación en la vejiga de un paciente de una composición como se describe en el presente documento que es una solución de clorhidrato de HAL en un tampón acuoso que comprende fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua, y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm². En un quinto modo de realización preferente, dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,7 a 10,2 J/cm² o de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm². En otro quinto modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm². Aún en otro quinto modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,6 a 15,0 J/cm², por ejemplo, 10,0, 11,5 o 13,5 J/cm² y dicha luz azul a una dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm².

En el quinto modo de realización y en todos los quintos modos de realización preferentes, la solución comprende 2 mg/ml de clorhidrato de HAL. Las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz azul se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este quinto modo de realización. Además, las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este quinto modo de realización. Además, las combinaciones preferentes de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz azul y de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este quinto modo de realización.

En un sexto modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, que comprende la instilación en la vejiga de un paciente de una composición como se describe en el presente documento que es una solución de clorhidrato de HAL en un tampón acuoso, y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm², en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,7 a 10,2 J/cm² o de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm². En un sexto modo de realización preferente,

el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,6 a 15,0 J/cm², por ejemplo, 10,0, 11,5 o 13,5 J/cm², y dicha luz azul a dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm².

En el sexto modo de realización y en el sexto modo de realización preferente, la solución comprende 2 mg/ml de clorhidrato de HAL. Las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz azul se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este séptimo modo de realización. Además, las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este sexto modo de realización. Además, las combinaciones preferentes de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz azul y de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este sexto modo de realización.

En un séptimo modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, que comprende la instilación en la vejiga de un paciente de una composición como se describe en el presente documento que es una solución de clorhidrato de HAL en un tampón acuoso que comprende fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua, y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm², en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,7 a 10,2 J/cm² o de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm². En un séptimo modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,6 a 15,0 J/cm², por ejemplo, 10,0, 11,5 o 13,5 J/cm², y dicha luz azul a dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm².

En el séptimo modo de realización y en el séptimo modo de realización preferente, la solución comprende 2 mg/ml de clorhidrato de HAL. Las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz azul se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este séptimo modo de realización. Además, las tasas de fluencia y/o las dosis de luz preferentes para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este séptimo modo de realización. Además, las combinaciones preferentes de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz azul y de tasas de fluencia y/o dosis de luz para la luz blanca se han divulgado anteriormente y se usan preferentemente en este séptimo modo de realización.

En dicho segundo a séptimo modo de realización, la fuente de luz es preferentemente un cistoscopio de luz azul disponible comercialmente que permite la irradiación de luz azul o la irradiación de luz azul y blanca.

En dicho segundo a séptimo modo de realización, dicha solución de clorhidrato de HAL se instila en la vejiga a través de una sonda y se deja preferentemente en la vejiga durante aproximadamente 1 hora. En un segundo a séptimo modo de realización preferente, la vejiga se vacía antes de exponer el interior de la vejiga a la luz. Si el paciente no puede retener la dicha solución durante aproximadamente 1 hora, se permite que pase al menos aproximadamente 1 hora desde la instilación de la solución hasta el inicio de la exposición del interior de la vejiga a la luz.

El procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga de acuerdo con la invención se puede usar como tratamiento independiente del cáncer de vejiga. De forma alternativa, se puede usar como tratamiento posquirúrgico en el tratamiento del cáncer de vejiga, es decir, además de un tratamiento primario/principal para el cáncer de vejiga.

Por consiguiente, en un octavo modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer de vejiga en el que se usa un procedimiento de fototerapia dinámica como tratamiento posquirúrgico, dicho procedimiento de fototerapia dinámica comprende la instilación de la composición en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm². En otro octavo modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm². Aún en otro octavo modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm² y dicha luz azul a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².

En un noveno modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer de vejiga en el que se usa un procedimiento de fototerapia dinámica como tratamiento posquirúrgico, dicho procedimiento de fototerapia dinámica comprende la instilación de la composición en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm² o de 5,5 a 8,5 mW/cm², por ejemplo, 6,0,

6,5, 7,0, 7,5 u 8,0 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm². En un noveno modo de realización preferente, dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,7 a 10,2 J/cm² o de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm². En otro noveno modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm². Aún en otro noveno modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², por ejemplo, 7,0, 9,0 u 11,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², por ejemplo, 5,5, 6,0 o 6,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,6 a 15,0 J/cm², por ejemplo, 10,0, 11,5 o 13,5 J/cm² y dicha luz azul a una dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm², por ejemplo, 6,5, 7,0 o 7,5 J/cm².

En un octavo o noveno modo de realización preferente, la composición para su uso en el procedimiento es una solución de HAL en un tampón acuoso, preferentemente un tampón de fosfato. En un modo de realización en particular preferente, la composición para su uso en el procedimiento comprende como vehículo líquido un tampón fosfato acuoso que comprende fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua.

El cáncer de vejiga en dicho octavo o noveno modo de realización puede ser CVNMI o CVMI.

Normalmente, para el CVNMI, el tratamiento principal es RTU, es decir, un procedimiento donde se visualiza la vejiga a través de la uretra y se resecan los tumores y las lesiones. La RTU a menudo va seguida de inmunoterapia y/o quimioterapia.

El procedimiento de fototerapia dinámica de la invención se lleva a cabo preferentemente como tratamiento posquirúrgico a la RTU en pacientes que necesitan dicho tratamiento, es decir, pacientes a quienes se les ha diagnosticado CVNMI o en pacientes de los que se sospecha que tienen CVNMI.

El tratamiento posquirúrgico de la invención se puede llevar a cabo simultáneamente con la RTU o después de una RTU

Cuando se lleva a cabo simultáneamente, un procedimiento de tratamiento de CVNMI puede comenzar por tanto con la instilación en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento de una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y exponer el interior de dicha vejiga a luz blanca para una inspección visual y a continuación cambiar a luz azul para la detección con fluorescencia y el tratamiento de las lesiones. A continuación, dichas lesiones se resecan, por ejemplo, bajo luz blanca. La integridad de la resección se puede comprobar por el uso de luz azul. En el dicho procedimiento, el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm². En un modo de realización preferente, dicha luz blanca mencionada anteriormente tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm². En otro modo de realización preferente, dicha luz blanca mencionada anteriormente se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm². La irradiación/la exposición a la luz se lleva a cabo durante un período de 2 (para lesiones pequeñas y/o pocas) a 20 minutos (para lesiones grandes y/o múltiples).

Por tanto, en un décimo modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento, para su uso en un procedimiento de tratamiento de CVNMI llevando a cabo simultáneamente un tratamiento posquirúrgico y una resección transuretral de CVNMI, en el que a) dicha composición se instila en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento de CVNMI, b) el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca para una inspección visual seguida de la exposición de dicho interior a luz azul para la detección con fluorescencia y el tratamiento de las lesiones; c) se resecan dichas lesiones; y d) opcionalmente se comprueba la integridad de la resección exponiendo dicho interior a luz azul para la detección con fluorescencia de CVNMI residual, en el que la luz azul tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².

En un décimo modo de realización preferente, la irradiación/la exposición a la luz se lleva a cabo durante un período de 2 (para lesiones pequeñas y/o pocas) a 20 minutos (para lesiones grandes y/o múltiples).

En otro décimo modo de realización preferente, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento de CVNMI, un procedimiento de tratamiento de CVNMI llevando a cabo simultáneamente un tratamiento posquirúrgico y una resección transuretral de CVNMI, en la que a) dicha composición se instila en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento de CVNMI, b) el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca para una inspección visual seguida de la exposición de dicho interior a luz azul para la detección con fluorescencia y el tratamiento de las lesiones; c) se resecan dichas lesiones; y d) opcionalmente se comprueba la integridad de la resección exponiendo dicho interior a luz azul para la detección con fluorescencia de CVNMI residual, en el que la luz blanca tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y la luz azul tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².

Aún en otro décimo modo de realización preferente, dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm². Preferentemente, la irradiación/la exposición a la luz se lleva a cabo durante un período de 2 (para lesiones pequeñas y/o pocas) a 20 minutos (para lesiones grandes y/o múltiples).

- 5 Diversos modos de realización y modos de realización preferentes de la composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de CVNMI, es decir, los modos de realización 1-9, se describen anteriormente y se pueden usar en este décimo modo de realización.
- 10 Cuando se lleva a cabo después de una RTU, el tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI puede comenzar con la instilación en la vejiga de un paciente que se ha sometido a RTU de una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm².
- 15 Por tanto, en un undécimo modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI, en el que dicha composición se instila en la vejiga de un paciente que se ha sometido a RTU y el interior de dicha vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².
- 20 En un undécimo modo de realización preferente, la irradiación/la exposición a la luz se lleva a cabo durante un período de 2 (para lesiones pequeñas y/o pocas) a 20 minutos (para lesiones grandes y/o múltiples).
- 25 En otro undécimo modo de realización preferente, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI, en el que dicha composición se instila en la vejiga de un paciente que se ha sometido a RTU y el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².
- 30 Aún en otro undécimo modo de realización preferente, dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm². Preferentemente, la irradiación/la exposición a la luz se lleva a cabo durante un período de 2 (para lesiones pequeñas y/o pocas) a 20 minutos (para lesiones grandes y/o múltiples).
- 35 Diversos modos de realización y modos de realización preferentes de la composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en este tratamiento posquirúrgico para CVNMI, es decir, los modos de realización 1-9, se describen anteriormente y se pueden usar en este undécimo modo de realización.
- 40 El procedimiento de tratamiento de CVNMI de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo una vez o repetidamente, por ejemplo, dos o más veces, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 veces, con un período entre los tratamientos de, por ejemplo, 4 días a 4 semanas, por ejemplo, 1, 2 o 3 semanas.
- 45 El tratamiento posquirúrgico para CVNMI de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo una vez o repetidamente, por ejemplo, dos o más veces, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 veces, con un período entre los tratamientos de, por ejemplo, 4 días a 4 semanas, por ejemplo, 1, 2 o 3 semanas, conjuntamente con una RTU, por ejemplo, después de una RTU, o bien solo.
- 50 El tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI de la invención se puede usar en combinación con quimioterapia, por ejemplo, administración general o intravesical de agentes quimioterápicos adecuados para CVNMI, tales como cisplatino, metotrexato, vinblastina, valrubicina, adriamicina o mitomicina C y/o en combinación con agentes inmunoterápicos para CVNMI, tales como la administración general de vacunas antineoplásicas o la administración intravesical de *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG).
- 55 De forma alternativa, el tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI de acuerdo con la invención puede reemplazar o reemplazar parcialmente otros tratamientos posquirúrgicos tales como quimioterapia y/o inmunoterapia. En un modo de realización preferente, el tratamiento posquirúrgico de acuerdo con la invención reemplaza o reemplaza parcialmente otros tratamientos posquirúrgicos que se administran por vía intravesical, por ejemplo, mitomicina y/o BCG. En un modo de realización en particular preferente, el tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI de acuerdo con la invención reemplaza parcial o totalmente a BCG. El tratamiento con BCG normalmente se inicia unas pocas semanas después de una resección transuretral de CVNMI y se administra una vez a la semana durante 6 semanas. El tratamiento posquirúrgico de acuerdo con la invención puede reemplazar 1, 2, 3, 4, 5 o los 6 de dichos tratamientos con BCG.
- 60 El tratamiento con BCG intravesical fracasará en hasta un 40 % de los pacientes con CVNMI. La gran mayoría de CVNMI de evolución lenta son propensos a recaer, pero muy rara vez progresan. El fracaso después de BCG
- 65

- intravesical en estos pacientes normalmente es superficial y de evolución lenta, y dichos pacientes se pueden abordar con tratamientos intravesicales, que incluyen BCG repetida, BCG más citocinas, quimioterapia intravesical, termoquimioterapia o nuevas modalidades inmunoterápicas. En el otro extremo del espectro, la falta de respuesta a BCG en el cáncer de vejiga T1 de alto riesgo y/o el carcinoma localizado es más problemática, puesto que esos tumores a menudo tienen el potencial de progresar hacia invasión muscular. En estos casos, la cistectomía radical sigue siendo el pilar después del fracaso de BCG. Por consiguiente, existe una necesidad de encontrar nuevas alternativas terapéuticas para los pacientes con cáncer de vejiga resistente a BCG y el tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI de acuerdo con la invención satisface esta necesidad.
- El reemplazo total de BCG por el tratamiento posquirúrgico de acuerdo con la invención se usa preferentemente en pacientes con CVNMI resistente a BCG, es decir, pacientes donde el tratamiento con BCG no da lugar al éxito del tratamiento deseado.
- Por consiguiente, en un duodécimo modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI en pacientes con resistencia a BCG, en el que dicha composición se instila en la vejiga de un paciente con resistencia a BCG y el interior de dicha vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², y en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².
- En un duodécimo modo de realización preferente, la irradiación/la exposición a la luz se lleva a cabo durante un período de 2 (para lesiones pequeñas y/o pocas) a 20 minutos (para lesiones grandes y/o múltiples).
- En otro duodécimo modo de realización preferente, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI en pacientes con resistencia a BCG, en el que dicha composición se instila en la vejiga de un paciente con resistencia a BCG y el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².
- Aún en otro duodécimo modo de realización preferente, dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm². Preferentemente, la irradiación/la exposición a la luz se lleva a cabo durante un período de 2 (para lesiones pequeñas y/o pocas) a 20 minutos (para lesiones grandes y/o múltiples).
- Diversos modos de realización y modos de realización preferentes de la composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en este tratamiento posquirúrgico para tratar CVNMI en pacientes con resistencia a BCG, es decir, modos de realización 1-9, se describen anteriormente y se pueden usar en este duodécimo modo de realización preferente.
- Para los pacientes con CVMI, el tratamiento principal es la cistectomía radical, es decir, la extirpación de la vejiga y los órganos contiguos, es decir, la próstata y las vesículas seminales en los hombres, y el útero y los anejos uterinos en las mujeres, incluyendo la disección de los ganglios linfáticos regionales. La cistectomía también se recomienda en pacientes con CVNMI que tienen un alto riesgo de progresión, es decir, pacientes que tienen múltiples tumores recidivantes de evolución rápida o tumores T1 de evolución rápida o tumores de evolución rápida con carcinoma localizado (CIS) concurrente. Además, se recomienda la cistectomía en pacientes con CVNMI que han recibido inmunoterapia con BCG pero donde dicho tratamiento ha fracasado.
- El procedimiento de fototerapia dinámica de la invención se lleva a cabo preferentemente como un tratamiento prequirúrgico con respecto a la cistectomía, es decir, antes de una cistectomía de este tipo, en pacientes que necesitan dicho tratamiento, es decir, pacientes a los que les han diagnosticado CVMI.
- Por tanto, en un decimotercer modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento prequirúrgico para tratar CVMI, dicho procedimiento comprende a) la instilación de la composición en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento; y b) exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², en el que dicha luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².
- En un decimotercer modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm². Aún en otro decimotercer modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm² y dicha luz azul a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².
- Diversos modos de realización y modos de realización preferentes de la composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento

prequirúrgico para tratar CVMI, es decir, los modos de realización 1-9, se describen anteriormente y se pueden usar en este decimotercer modo de realización.

En un decimocuarto modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento de CVMI, comprendiendo dicho procedimiento a) tratamiento prequirúrgico y b) una cistectomía posterior, comprendiendo el procedimiento de tratamiento de CVMI a) la instilación de la composición en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento y exponer el interior de dicha vejiga a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm²; y b) llevar a cabo una cistectomía.

En un decimocuarto modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm². Aún en otro decimocuarto modo de realización preferente, el interior de dicha vejiga se expone a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm², en el que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm² y dicha luz azul a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².

Diversos modos de realización y modos de realización preferentes de la composición que comprende éster de 5-ALA de hexilo (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en este procedimiento de tratamiento de CVMI, es decir, los modos de realización 1-9, se describen anteriormente y se pueden usar en este decimocuarto modo de realización.

El período de tiempo entre el tratamiento prequirúrgico de la invención descrito anteriormente y la cistectomía puede variar, pero es preferentemente de cero a 6 semanas, por ejemplo, de cero a 4, 3, 2 o 1 semana. "Cero" significa que la cistectomía se lleva a cabo directamente después del tratamiento prequirúrgico, es decir, después de que finaliza la irradiación de luz/exposición a la luz del interior de la vejiga.

El tratamiento prequirúrgico se puede llevar a cabo repetidamente antes de la cistectomía, por ejemplo, dos o más veces, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 veces, con un período entre los tratamientos de, por ejemplo, 4 días a 4 semanas, por ejemplo, 1, 2 o 3 semanas.

El tratamiento prequirúrgico se puede llevar a cabo en combinación con radioterapia prequirúrgica y/o quimioterapia prequirúrgica.

Aunque es el método de referencia para el tratamiento de CVMI y se recomienda en pacientes con determinados tipos de CVNMI, la cistectomía radical solo proporciona una supervivencia de 5 años en aproximadamente un 50 % de los pacientes. Para mejorar estos resultados insatisfactorios, desde la década de 1980 se ha explorado el uso de tratamientos prequirúrgicos.

Se ha usado radioterapia prequirúrgica, y la estadificación del cáncer después de la radioterapia tarda aproximadamente 4-6 semanas. Sin embargo, se ha demostrado que diferir la cirugía en pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado más allá de los 90 días provoca un incremento significativo de la enfermedad extravesical (81 frente a 52 %). La radioterapia prequirúrgica no se recomienda de acuerdo con las pautas europeas actuales sobre CVMI, puesto que no existen datos que respalden que la radioterapia prequirúrgica para CVMI operable incremente la supervivencia.

La quimioterapia prequirúrgica tiene muchas ventajas incluyendo que la quimioterapia se administra en el momento más temprano, cuando se espera que la carga de enfermedad micrometastásica sea baja; que se espera que la tolerabilidad de la quimioterapia sea mejor antes de la cistectomía que después; y que, hipotéticamente, los pacientes con enfermedad micrometastásica podrían responder al tratamiento prequirúrgico y revelar un estado patológico favorable determinado principalmente por un estado negativo de los ganglios linfáticos y bordes sin afectación tumoral. Se ha demostrado que la quimioterapia prequirúrgica que contiene cisplatino mejora significativamente la supervivencia (un 5 % de mejora absoluta en la supervivencia a los 5 años). Sin embargo, como se establece anteriormente, la cistectomía diferida puede alterar el resultado en pacientes que no son sensibles a la quimioterapia y, en general, la anemia y la neuropatía preoperatorias son más comunes en pacientes que reciben quimioterapia prequirúrgica antes de la cistectomía. Las pautas europeas actuales sobre CVMI establecen que "...la quimioterapia prequirúrgica tiene sus limitaciones con respecto a la selección de pacientes, el desarrollo actual de la técnica quirúrgica y las combinaciones de quimioterapia actuales". Por consiguiente, hay espacio para la mejora de los tratamientos prequirúrgicos para los pacientes con cáncer de vejiga que necesitan someterse a una cistectomía.

Los tratamientos posquirúrgicos o prequirúrgicos de acuerdo con el procedimiento de la invención tienen varias ventajas en comparación con la radioterapia prequirúrgica, la quimioterapia (pre/pos)quirúrgica y la inmunoterapia (pre/pos)quirúrgica, donde las náuseas, los vómitos, la fatiga, la anemia, el daño a las superficies epiteliales, las molestias intestinales/agresiones gastrointestinales, la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, la hinchazón, la depresión del sistema inmunitario y la infertilidad son efectos adversos bien conocidos y comunes. Por el contrario, las reacciones adversas más notificadas para HAL (en forma de Hexvix®/Cysview®) fueron transitorias y de intensidad leve a

moderada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con Hexvix®/Cysview® fueron espasmo vesical, notificado por un 2,4 % de los pacientes, disuria por un 1,8 %, dolor vesical por un 1,7 % y hematuria por un 1,7 % de los pacientes.

Además, HAL tiene un perfil metabólico altamente favorable en comparación con los quimioterápicos, por ejemplo, el cisplatino. HAL interfiere con la vía biosintética del hemo del propio cuerpo y da lugar a la acumulación de porfirinas fotoactivas, en particular la protoporfirina IX (PpIX), que es el último intermedio en la síntesis del hemo. Puesto que dichas porfirinas fotoactivas son compuestos que se producen naturalmente en el cuerpo, existe un "proceso natural" en el cuerpo para degradar (metabolizar) y excretar el hemo degradado.

Ejemplos

Ejemplo 1

Modelo de tumor de vejiga de rata ortotópico

Se usó una línea celular de carcinoma de vejiga de rata en estos experimentos para establecer tumores de vejiga superficiales en ratas Fischer hembra que pesaban 150-175 g como se describe en François, *et al.*, J. Urol. 190(2), 2013, 731-736. Los animales se usaron en los experimentos 5 días después de la inoculación de células tumorales.

FTD en vejigas de rata

Se disolvió HAL liofilizado (en forma de polvo Hexvix®) en PBS hasta una concentración final de 2 mg/ml (8 mM). Se instilaron 0,5 ml de la solución en la vejiga de la rata y se dejó en la vejiga durante aproximadamente 1 hora. Después de la evacuación de la solución de HAL, se instilaron 0,5 ml de PBS en la vejiga y se realizó la irradiación de toda la vejiga con luz azul a una tasa de fluencia de 3,5 o 7,0 mW/cm² usando un láser Modulight modelo ML 6500-405 de 170 mW que suministraba luz a una longitud de onda de 401 nm, acoplado a una fibra con difusor cilíndrico (1 × 5 mm) modelo RD05/500/800 (Medlight, Ecublens, Suiza) colocado en posición central en la vejiga. Las ratas recibieron una dosis de luz azul de 4,0 J/cm² (tasa de fluencia de 3,5 mW/cm²) o 7,5 J/cm² (tasa de fluencia de 7,0 mW/cm²)

Para el control, no se instiló Hexvix y solo se llevó a cabo la irradiación con luz azul a las tasas de fluencia/dosis de luz mencionadas anteriormente.

Protocolo posterior a FTD

Se sacrificaron las ratas 48 horas después de la iluminación con una sobredosis de pentobarbital. Se llenaron las vejigas con formaldehído (4 %), se extirparon de los animales y se transfirieron a viales con formaldehído (4 %) durante un mínimo de 4 h. A continuación, se cortó macroscópicamente la vejiga en 4 partes y se fijó durante 48 h. Tras diferentes ciclos de deshidratación con gradientes de etanol y xileno, se incluyó el tejido vesical en parafina. Se cortaron cortes incluidos en parafina de 5 µm y se usaron para histología con tinción de hematoxilina/eosina.

Resultados

Las vejigas de los animales en el grupo de control (n=2 para cada tasa de fluencia/dosis de luz) no mostraron inflamación (signo de un efecto de FTD) pero sí tumores persistentes e infiltrantes del corion para ambas tasas de fluencia/dosis de luz.

Las vejigas de 1 animal (50 %) en el grupo de 3,5 mW/cm² / 4 J/cm² (n=2) no mostraron inflamación, tumores persistentes e infiltrantes del corion mientras que el tumor en la vejiga del otro animal (50 %) se veía menos compacto y la capa superficial de dicho tumor estaba destruida.

Las vejigas de los animales en el grupo de 7,0 mW/cm² / 7,5 J/cm² (n=2) mostraron un espesor/inflamación del tejido incrementado (ambos signos del efecto de FTD) y tejido tumoral desintegrado/menos compacto.

Ejemplo 2

Grupo con HAL/luz azul:

Se instiló una solución de HAL (Hexvix®) en la vejiga de los pacientes a través de una sonda y se dejó en la vejiga durante aproximadamente 1 hora. Si el paciente no podía retener la composición durante aproximadamente 1 hora, se permitía que pasara al menos aproximadamente 1 hora desde la instilación de Hexvix® hasta el inicio de la exposición del interior de la vejiga a la luz. Después de la evacuación de Hexvix®, se insertó en la vejiga un cistoscopio de luz azul disponible comercialmente y se llevó a cabo una RTU exponiendo el interior de la vejiga a luz blanca para la inspección visual, la exposición posterior a la luz azul para la detección con fluorescencia de lesiones de cáncer de vejiga, la resección de las lesiones detectadas bajo la luz blanca y la comprobación de la integridad de la resección por el uso de la luz azul. La luz azul se proporcionó a una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y una dosis de luz

de 0,2 a 15,0 J/cm² mientras que la luz se proporcionó a una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm² y una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm².

Los tumores de vejiga resecaados se procesaron de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica y se establecieron cultivos de células primarias a partir de dicho tumor de vejiga derivado del paciente en condiciones apropiadas en medio de cultivo. No se pudieron establecer cultivos de células primarias *in vitro* a partir de dichos tumores de vejiga resecaados.

Grupo sin HAL/luz blanca:

Se insertó un cistoscopio de luz blanca disponible comercialmente en la vejiga de los pacientes y se llevó a cabo una RTU exponiendo el interior de la vejiga a luz blanca para la inspección visual, la detección de lesiones de cáncer de vejiga, la resección de dichas lesiones y la comprobación de la integridad de la resección.

Se procesaron los tumores de vejiga resecaados de forma idéntica a los del grupo con HAL/luz azul. Se pudieron establecer cultivos de células primarias *in vitro* de dichos tumores de vejiga resecaados.

El hecho de que no se pudieran establecer cultivos de células primarias *in vitro* a partir de tumores de vejiga resecaados en el grupo de pacientes con HAL/luz azul apunta hacia un efecto fototóxico, es decir, que se destruyeron las células tumorales en el procedimiento de RTU aplicado.

Ejemplo 3

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado, comparativo y controlado de fase III en pacientes con cáncer de vejiga papilar no musculoinvasor (CVNMI). La población del estudio comprendió 551 pacientes que se aleatorizaron en dos grupos (véase a continuación). Los grupos eran similares en edad, sexo, raza, antecedentes de cáncer de vejiga y tratamiento intravesical previo.

Grupo con HAL: 271 pacientes. El procedimiento de la invención se llevó a cabo como sigue: Se instiló una solución de HAL (Hexvix®) en la vejiga de los pacientes a través de una sonda y se dejó en la vejiga durante aproximadamente 1 hora. Si el paciente no podía retener la composición durante aproximadamente 1 hora, se permitía que pasara al menos aproximadamente 1 hora desde la instilación de Hexvix® hasta el inicio de la exposición del interior de la vejiga a la luz.

Después de la evacuación de Hexvix®, se llevó a cabo una cistoscopia con un cistoscopio disponible comercialmente (luz azul y blanca). En primer lugar se expuso el interior de la vejiga a luz blanca y se evaluó visualmente, seguido de exposición a luz azul para detectar lesiones cancerosas en la vejiga. La resección transuretral (RTU) de las lesiones detectadas se llevó a cabo bajo luz blanca y la finalización de la resección se evaluó bajo luz azul.

Grupo de luz blanca: 280 pacientes. Cistoscopia y RTU de cáncer de vejiga solo con luz blanca, sin HAL.

Se realizó seguimiento a los pacientes de ambos grupos con lesiones Ta o T1 confirmadas histológicamente por cistoscopia con luz blanca después de 3, 6 y 9 meses. Todas las recidivas tumorales durante el período de seguimiento de 9 meses se confirmaron histológicamente.

Comparación de recidiva tumoral en pacientes en el grupo de luz blanca y el grupo con HAL de acuerdo con la invención

Se observó recidiva tumoral durante el período de seguimiento de 9 meses en 157 de 280 pacientes en el grupo de luz blanca (56,1 %) y en 128 de 271 pacientes en el grupo con HAL (47,2 %). Esta diferencia en la tasa de recidiva tumoral es estadísticamente significativa y se ha explicado con una detección del tumor mejorada y una resección más completa en el grupo con HAL (Stenzl *et al.*, J Urol 184, 2010, 1907-1914).

Comparación de recidiva tumoral en pacientes que recibieron/no recibieron tratamiento intravesical con BCG

50 pacientes en el grupo con HAL (18,5 %) y 55 pacientes en el grupo de luz blanca (19,6 %) recibieron tratamiento con BCG durante los 9 meses del período de seguimiento. BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) es un agente de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de vejiga. Normalmente se instila repetidamente en la vejiga. Se determinó la tasa de recidiva tumoral en ambos grupos de pacientes y los resultados se muestran en la tabla 1

Tabla 1: Tasa de recidiva tumoral por grupo y tratamiento con BCG

Grupo	Sin BCG	BCG recibido	Todos
Luz blanca (n = 280)	61,8 % (139/225)	32,7 % (18/55)	56,1 % (157/280)
HAL (n = 271)	49,3 % (109/221)	38,0 % (19/50)	47,2 % (128/271)

Como se mencionó anteriormente, durante el período de seguimiento de 9 meses en 157 de los 280 pacientes en el grupo de luz blanca (56,1 %) y en 128 de 271 pacientes en el grupo con HAL (42,7 %) se confirmó recidiva tumoral (tabla 1, columna derecha). Esta diferencia se debe principalmente a los pacientes que no recibieron BCG (un 61,8 % en el grupo de luz blanca frente a un 49,3 % en el grupo con HAL). La diferencia en la recidiva tumoral para los pacientes que recibieron BCG entre los grupos es mucho menos pronunciada (un 32,7 % en el grupo de luz blanca frente a un 38,0 % en el grupo con HAL)

En el grupo de luz blanca, la diferencia en la tasa de recidiva entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron tratamiento con BCG fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$ (un 32,7 % frente a un 61,8 %), lo que demuestra la eficacia de BCG en la prevención de recidiva del cáncer de vejiga.

En el grupo con HAL, sin embargo, no se pudo demostrar la eficacia del tratamiento con BCG, puesto que la diferencia en la tasa de recidiva entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron BCG no fue estadísticamente significativa (valor de $p = 0,148$, un 38,0 % frente a un 49,3 %). Esta ausencia de un efecto de BCG significativo se debe principalmente a la pronunciada tasa de recidiva tumoral reducida en pacientes que no recibieron BCG (un 49,3 % frente a un 61,8 %) y esta reducción en la tasa de recidiva tumoral posiblemente se podría explicar por un efecto terapéutico de HAL (efecto de FTD con HAL) que da como resultado la prevención de recidiva del cáncer de vejiga.

Comparación de la tasa de recidiva tumoral en pacientes que recibieron/no recibieron tratamiento intravesical con BCG y/o mitomicina

La mitomicina es un agente quimioterápico para el tratamiento del cáncer de vejiga. Se puede instilar después de RTU (instilación única) para, por ejemplo, evitar la siembra de células tumorales, es decir, la re inserción en la pared de la vejiga de las células tumorales que se dislocaron durante la resección. Se administró mitomicina después de la RTU a 16 pacientes en el grupo con HAL (5,9 %) y a 20 pacientes en el grupo de luz blanca (7,1 %).

Se determinó la tasa de recidiva tumoral en ambos grupos de pacientes y los resultados se muestran en la tabla 2

Tabla 2: Tasa de recidiva tumoral por grupo y tratamiento con BCG y/o mitomicina

Grupo	No recibió BCG y/o mitomicina	Recibió BCG y/o mitomicina	Todos
Luz blanca (n = 280)	63,1 % (130/206)	36,5 % (27/74)	56,1 % (157/280)
HAL (n = 271)	49,0 % (101/206)	41,5 % (27/65)	47,2 % (128/271)

En el grupo de luz blanca, la diferencia en la tasa de recidiva entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron tratamiento con BCG y/o mitomicina fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$ (un 36,5 % frente a un 63,1 %), lo que demuestra la eficacia de BCG y/o mitomicina en la prevención de recidiva del cáncer de vejiga.

En el grupo con HAL, sin embargo, no se pudo demostrar la eficacia de estos tratamientos, puesto que la diferencia en la tasa de recidiva entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron BCG y/o mitomicina no fue estadísticamente significativa (valor de $p = 0,291$, un 41,5 % frente a un 49,0 %). Esta ausencia de un efecto significativo del tratamiento con BCG y/o mitomicina se debe principalmente a la pronunciada tasa de recidiva tumoral reducida en pacientes que no recibieron BCG y/o mitomicina (un 49,0 % frente a un 63,1 %) y esta reducción en la tasa de recidiva tumoral posiblemente se podría explicar por un efecto terapéutico de HAL (efecto de FTD con HAL) que da como resultado la prevención de recidiva del cáncer de vejiga.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición en forma de solución acuosa que comprende éster 5-ALA-hexílico (HAL) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de un 0,1 a un 5 % en peso del peso total de la composición para su uso en un procedimiento de fototerapia dinámica para el cáncer de vejiga, en el que dicha composición se instila en la vejiga de un paciente que necesita dicho tratamiento y el interior de dicha vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 1,5 a 12,5 mW/cm² y en el que la luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,2 a 15,0 J/cm².
- 10 2. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el interior de la vejiga se expone a luz azul que tiene una tasa de fluencia de 2,5 a 7,0 mW/cm², preferentemente en la que la luz azul se proporciona a una dosis de luz de 0,3 a 8,0 J/cm².
- 15 3. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el interior de dicha vejiga se expone además a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 3,0 a 22,0 mW/cm², preferentemente en la que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,4 a 26,5 J/cm².
- 20 4. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicho interior de la vejiga se expone además a luz blanca que tiene una tasa de fluencia de 5,0 a 12,5 mW/cm², preferentemente en la que dicha luz blanca se proporciona a una dosis de luz de 0,6 a 15,0 J/cm².
- 25 5. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición es una solución de HAL en un tampón acuoso, preferentemente una solución de HAL en un tampón fosfato.
6. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el pH de dicha composición está en el intervalo de 4,5 a 7,5, preferentemente en el intervalo de 5,7 a 7,2.
- 30 7. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición es una solución de 2 mg/ml de clorhidrato de HAL en un tampón acuoso que comprende fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua.
- 35 8. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la que dicho interior de la vejiga se expone en primer lugar a luz blanca y a continuación a luz azul.
- 40 9. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que se usa un cistoscopio de luz azul como fuente de luz para proporcionar dicha luz azul o dicha luz azul y blanca, preferentemente en la que dicho cistoscopio de luz azul es un cistoscopio de luz azul disponible comercialmente.
- 45 10. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el interior de la vejiga se expone a luz azul o a luz azul y blanca durante un período de 2 a 20 minutos.
- 50 11. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer de vejiga en el que dicho procedimiento de fototerapia dinámica se usa como tratamiento posquirúrgico.
- 55 12. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho cáncer de vejiga es CVNMI y dicho procedimiento de fototerapia dinámica se lleva a cabo simultáneamente con una resección transuretral de CVNMI, o en la que dicho cáncer de vejiga es CVNMI y dicho procedimiento de fototerapia dinámica se lleva a cabo en un paciente que se ha sometido a resección transuretral de CVNMI.
- 60 13. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en la que dicho procedimiento de fototerapia dinámica reemplaza o reemplaza parcialmente a otros tratamientos posquirúrgicos, por ejemplo en la que dichos otros tratamientos posquirúrgicos son quimioterapia y/o inmunoterapia, preferentemente tratamiento con BCG.
14. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicho procedimiento de fototerapia dinámica se lleva a cabo en pacientes con resistencia a BCG.
15. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer de vejiga en el que dicho procedimiento de fototerapia dinámica se usa como tratamiento prequirúrgico.
16. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho cáncer de vejiga es CVMI, preferentemente en la que dicho procedimiento de fototerapia dinámica se lleva a cabo antes de una cistectomía, por ejemplo en la que la cistectomía se lleva a cabo directamente después del procedimiento de fototerapia dinámica.