

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 613**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2012 PCT/EP2012/054060**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12123343**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2012 E 12709829 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2683441**

54 Título: **Métodos de planificación de terapia fotodinámica focal**

30 Prioridad:

11.03.2011 US 201161451939 P

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

03.04.2017

73 Titular/es:

**STEBA MAOR SA (100.0%)
7 Place du Théâtre
2613 Luxemburg, LU**

72 Inventor/es:

**ABENHAIM, LUCIEN;
CHARBIT, SUZY y
GAILLAC, BERTRAND**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 607 613 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

Métodos de planificación de terapia fotodinámica focal

5 1. Antecedentes

Algunos hombres con cáncer prematuro de próstata buscan una alternativa a la terapia de glándula completa, por un lado, y vigilancia activa sin intervención terapéutica, por el otro. Las terapias selectivas que tratan el cáncer conservando al mismo tiempo el tejido normal de la próstata cada vez son más solicitadas. Dichas terapias selectivas incluyen enfoque dirigidos al tumor capaces de discriminar tejido neoplásico de benigno, y terapias focales, en que la selectividad se consigue por ablación focal dirigida de forma espacial.

Entre las terapias focales, la terapia fotodinámica (PDT) - en que se administra un agente fotosensibilizante de forma sistémica y se fotoactiva localmente en el sitio del tumor - se ha convertido en una opción cada vez más atractiva dado el desarrollo de una nueva generación de agentes fotosensibilizantes con propiedades mejoradas. Son notables entre estos nuevos agentes los derivados que contienen metal de bacterioclorofilas, dos de los cuales han progresado en ensayo clínicos en seres humanos en la pasada década, Pd-Bacteriofeoforbida (padoporfin; WST09; TOOKAD®) - véase, Koudinova *et al.*, "Photodynamic therapy with Pd-Bacteriofeophorbide (TOOKAD): successful *in vivo* treatment of human prostatic small cell carcinoma xenografts," *Int. J. Cancer* 104(6):782-9 (2003); Weersink *et al.*, "Techniques for delivery and monitoring of TOOKAD (WST09)-mediated photodynamic therapy of the prostate: clinical experience and practicalities," *J Photochem Photobiol B*. 79(3):211-22 (2005); Trachtenberg *et al.*, "Vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriofeophorbide photosensitizer for recurrent prostate cancer following definitive radiation therapy: assessment of safety and treatment response," *J Urol*. 178(5): 1974-9 (2007); Trachtenberg *et al.*, "Vascular-targeted photodynamic therapy (padoporfin, WST09) for recurrent prostate cancer after failure of external beam radiotherapy: a study of escalating light doses," *BJU Int*. 102(5):556-62 (2008); Madar-Balakirski *et al.*, "Permanent occlusion of feeding arteries and draining veins in solid mouse tumors by vascular targeted photodynamic therapy (VTP) with Tookad," *PLoS One* 5(4):e10282 (2010) - y más recientemente, un derivado aniónico mejorado del mismo, paladio 3¹-oxo-15-metoxycarbonilmetil-rodobacteriocloro 13¹-(2-sulfoetil)amida (WST11; STAKEL®; TOOKAD® Soluble™), véase Mazor *et al.*, "WST-11, A Novel Water-soluble Bacterioclorophyll Derivative: Cellular Uptake, Pharmacokinetics, Biodistribution and Vascular-targeted Photodynamic Activity Using melanoma Tumors as a Model," *Photochemistry & Photobiology* 81:342-351 (2005); Brandis *et al.*, "Novel Water-soluble Bacterioclorophyll Derivatives for Vascular-targeted Photodynamic Therapy: Synthesis, solubility, Phototoxicity and the Effect of Serum Proteins," *Photochemistry & Photobiology* 81:983-993 (2005); Ashur *et al.*, "Photocatalytic Generation of Oxygen Radicals by the Water-Soluble Bacterioclorophyll Derivative WST-11, Noncovalently Bound to Serum Albumin," *J. Phys. Chem. A* 113:8027-8037 (2009).

Uno de los retos que afronta la terapia fotodinámica es la necesidad de definir un plan de tratamiento prospectivo que dirigirá la colocación de fibras ópticas para suministrar una dosis de luz eficaz para el tratamiento en el volumen tridimensional deseado del tejido de la próstata, sin causar daño colateral inaceptable a otras estructuras, tales como la uretra y el recto. La compleja interacción entre la luz, el fotosensibilizante y el oxígeno, así como la heterogeneidad en la distribución de la luz y el fármaco en la próstata, componente los enfoques actuales para la planificación del tratamiento informáticamente. Los métodos de planificación para terapia fotodinámica intersticial usando fibras ópticas se describen por Davidson *et al.*, "Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer," *Phys. Med. Biol.* 54:2293-2313 (2009). Las necesidades informáticas impiden el ajuste operativo a tiempo real.

Un segundo reto surge de la observación clínica de que existe una dosis de luz umbral eficaz para el tratamiento, y que esta dosis umbral parece variar ampliamente entre pacientes que reciben el mismo fotosensibilizante y en los que la colocación de la fibra y la dosis de luz se planifican de acuerdo con el mismo algoritmo. Davidson *et al.*, "Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer," *Phys. Med. Biol.* 54:2293-2313 (2009). Esto plantea un reto en la selección de dosificaciones de luz por anticipado y, por tanto, en la planificación de una terapia eficaz.

Existe, por lo tanto, una necesidad continuada de métodos por los que pueda definirse la dosis umbral eficaz para el tratamiento por anticipado al tratamiento. Existe una necesidad adicional de un software de planificación del tratamiento que incorpore dicho cálculo de la dosis umbral eficaz para el tratamiento en el algoritmo de planificación.

2. Sumario

Usando el agente fotosensibilizante, paladio 3¹-oxo-15-metoxycarbonilmetil-rodobacteriocloro 13¹-(2-sulfoetil)amida (WST11; TOOKAD® Soluble™), se ha descubierto que puede calcularse un índice de densidad de luz ("LDI") que predice la eficacia de la terapia fotodinámica de tumores de próstata. La predicción de la eficacia se ha validado por MRI tan pronto como 1 semana después del tratamiento, y se ha confirmado adicionalmente por biopsia negativa a los 6 meses después del tratamiento. El LDI puede usarse para definir una dosis de luz umbral eficaz para el tratamiento a partir de los datos históricos, proporcionando un parámetro de dosis fácilmente calculable que puede usarse en la planificación de tratamiento prospectivo para aumentar la probabilidad de tratamiento satisfactorio, sin

añadir significativamente, y reduciendo potencialmente, la complejidad informática aumentando al mismo tiempo la probabilidad de éxito terapéutico.

5 Por consiguiente, en un primer aspecto, se describe un método para tratar el cáncer de próstata. El método comprende administrar de forma sistémica un agente fotosensibilizante a un paciente que tiene un tumor de próstata, y después activar el agente fotosensibilizante suministrando primero luz de la longitud de onda apropiada a través de al menos una fibra óptica posicionada proximal al tumor, donde la dosis de luz administrada esté en o por encima de un umbral del índice de densidad de luz (LDI) eficaz para el tratamiento determinado previamente.

10 En diversas realizaciones, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de los datos históricos obtenidos usando el mismo agente fotosensibilizante. En ciertas realizaciones, los datos históricos se obtienen usando el mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica, a veces de datos históricos obtenidos usando el mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica y misma longitud de onda de luz suministrada.

15 En diversas realizaciones típicas, el agente fotosensibilizante se administra por vía intravenosa.

20 En ciertas realizaciones, el agente fotosensibilizante es paladio 3^1 -oxo-15-metoxicarbonilmetil-rodobacteriocloro 13^1 -(2-sulfoetil)amida, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo la sal de dipotasio. El paladio 3^1 -oxo-15-metoxicarbonilmetil-rodobacteriocloro 13^1 -(2-sulfoetil)amida, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra, en ciertas realizaciones, por vía intravenosa a 3 - 6 mg/kg, incluyendo a una dosis de 4 mg/kg. En ciertas realizaciones que usan este agente fotosensibilizante, la dosis de luz suministrada es de 200 J/cm y el umbral del LDI es de 1,0.

25 En algunas realizaciones, la luz de activación se suministra a través de una pluralidad de fibras ópticas, típicamente posicionadas usando un modelo perineal de braquiterapia. Típicamente, la luz se suministra a una longitud de onda que se aproxima a un máximo de absorción del agente fotosensibilizante administrado de forma sistémica.

30 En un aspecto relacionado, se presenta una mejora a los métodos de tratamiento fotodinámico de cáncer de próstata en que se administra un agente fotosensibilizante de forma sistémica y después se activa por suministro de luz de la longitud de onda apropiada a través de al menos una fibra óptica posicionada proximal al tumor. La mejora comprende suministrar una dosis de luz en o por encima de un umbral del índice de densidad de luz (LDI) eficaz para el tratamiento determinado previamente.

35 En un aspecto adicional, el umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento se usa en métodos mejorados de planificación de tratamiento fotodinámico específico para el paciente de cáncer de próstata, incluyendo planificación de tratamiento fotodinámico dirigido al sistema vascular de cáncer de próstata. La mejora comprende establecer la longitud total de la fibra de iluminación a usar para el tratamiento basándose en el volumen de tratamiento planificado (PTV) y un umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente.

40 En realizaciones típicas, la longitud total de la fibra de iluminación se calcula como el producto de PTV y un umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente, o múltiplo escalar del mismo. El umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente típicamente a partir de datos históricos procedentes del uso del mismo agente fotosensibilizante, a menudo de datos históricos en que se usó el mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica. En ciertas realizaciones, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina a partir de datos históricos procedentes del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica, misma longitud de onda de luz suministrada y misma densidad de luz.

45 En un aspecto adicional, se presenta un producto de programa informático para la planificación del tratamiento. El producto de programa comprende un medio que se puede usar en ordenador que tiene un código de programa legible en ordenador incorporado en el mismo, estando adaptado el código de programa legible en ordenador para ejecutarse por un ordenador para implementar un método para producir un plan de tratamiento mejorado específico para el paciente para terapia fotodinámica de cáncer de próstata. El método ejecutado en ordenador comprende la etapa de establecer la longitud total de las fibras de iluminación necesarias para la terapia eficaz basándose en el volumen de tratamiento planificado (PTV) y un umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente.

50 En algunas realizaciones, la longitud total de las fibras de iluminación se calcula como el producto de PTV y el umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente, o múltiplo escalar del mismo. El umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente, en algunas realizaciones, a partir de los datos históricos en que se usó el mismo agente fotosensibilizante que el pretendido para el uso que se está planificando. En diversas realizaciones, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de los datos históricos obtenidos del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica, y del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica, misma

longitud de onda de luz suministrada y misma densidad de luz.

En un aspecto adicional, se presenta un método de asistencia, implementado por ordenador, para la planificación del tratamiento de un paciente por terapia fotodinámica, en que debe administrarse un agente fotosensibilizante predefinido al paciente, y después se somete a iluminación a una longitud de onda predeterminada a través de al menos una fibra de iluminación diseñada para introducirse sobre la longitud de inserción en el área de tratamiento. El método de asistencia comprende calcular el volumen de tratamiento planificado, PTV, del área de tratamiento; determina un umbral del índice de densidad de luz, LDI, eficaz para el tratamiento; y establecer entonces la longitud total de dicha al menos una fibra de iluminación a usarse para el tratamiento basándose en el volumen de tratamiento planificado, PTV, y dicho umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente.

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

3. Descripción detallada

Usando el agente fotosensibilizante, paladio 3¹-oxo-15-metoxycarbonilmetil-rodobacteriocloro 13¹-(2-sulfoetil)amida (WST11; TOOKAD® Soluble™), se descubrió que puede calcularse un índice de densidad de luz ("LDI") que predice la eficacia de la terapia fotodinámica de tumores de próstata. La predicción de la eficacia se ha validado por MRI tanto pronto como 1 semana después del tratamiento, y se ha confirmado adicionalmente por biopsia negativa a los 6 meses después del tratamiento. El LDI puede usarse para definir una dosis de luz umbral eficaz para el tratamiento a partir de los datos históricos, que proporcionar un parámetro de dosis fácilmente calculable que puede usarse en la planificación de tratamiento prospectivo para aumentar la probabilidad de tratamiento satisfactorio, sin añadir significativamente, y reduciendo potencialmente, la complejidad informática, aumentando al mismo tiempo de forma concomitante la probabilidad de éxito terapéutico.

Por consiguiente, en un primer aspecto, se proporciona un método para tratar el cáncer de próstata. El método comprende administrar de forma sistémica un agente fotosensibilizante a un paciente que tiene un tumor de próstata, y después activar el agente fotosensibilizante suministrando luz de longitud de onda apropiada a través de al menos una fibra óptica posicionada proximal al tumor, donde la dosis de luz administrada en o por encima de un umbral del índice de densidad de luz (LDI) eficaz para el tratamiento determinado previamente.

LDI

El índice de densidad de luz ("LDI") se calcula como

$$LDI = \Sigma(n)L/PTV,$$

donde $\Sigma(n)L$ es la longitud total de todas las fibras de iluminación y PTV es el volumen de tratamiento planificado. En realizaciones típicas, la longitud de todas las fibras de iluminación se mide en centímetros, y el volumen de tratamiento planificado se mide en mililitros.

El PTV específico de paciente usado en calcular el LDI se planifica usando enfoques conocidos de planificación de tratamiento. En algunas realizaciones, el PTV se obtiene por reconstrucción del volumen a partir de una serie de imágenes de MRI de la próstata del paciente, típicamente una serie transversal, sobre una pluralidad de las cuales, típicamente sobre todas las cuales, se ha delimitado el margen del tumor. La delimitación del margen del tumor sobre las imágenes secciones se realiza típicamente por un radiólogo o cirujano, aunque en ciertas realizaciones la discriminación del margen del tumor se realiza por software de reconocimiento de imágenes, que típicamente se revisan después de ello por un radiólogo o cirujano. La reconstrucción del volumen se realiza usando técnicas y algoritmo convencionales de procesamiento de imágenes digitales. En realizaciones típicas, el PTV se planifica para que incluya un volumen adicional envolvente para asegurar que el tratamiento es suficiente para incluir completamente el margen real del tumor. En dichas realizaciones, el software de planificación del tratamiento típicamente añade el margen elegido por el usuario o predeterminado por el software a cada imagen seccional bidimensional en que el margen del tumor se ha limitado. En algunas realizaciones, el margen puede añadirse después de la reconstrucción del volumen, aunque este enfoque informáticamente más complejo actualmente no es preferido. En algunas realizaciones, el PTV se calcula de acuerdo con los métodos descritos en Davidson *et al.*, "Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer," *Phys. Med. Biol.* 54:2293-2313 (2009).

Umbral del LDI eficaz para el tratamiento

El umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina antes del tratamiento. En realizaciones típicas, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de los datos clínicos históricos.

En realizaciones típicas, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina correlacionando primero la magnitud del LDI de tratamiento para cada uno de una serie de pacientes históricos con uno o más resultados

específicos de pacientes observados posteriormente. Los resultados observados posteriormente se eligen de resultados aceptados en la técnica, incluyendo resultados clínicos, tales como supervivencia posterior al tratamiento, cambio en la fase o grado del tumor, o más típicamente, de resultados radiológicos y/o patológicos que están reconocidos en la técnica como equivalentes útiles, tales como evidencia de necrosis tisular sobre MRI posterior al tratamiento, o porcentaje de biopsias negativas posterior al tratamiento.

En algunas realizaciones, el LDI de tratamiento se calcula a partir de los datos históricos usando el volumen tratado real (ATV) en lugar del PTV prospectivo histórico. El ATV se calcula de forma útil a partir del área de necrosis observada en imágenes de MRI posteriores al tratamiento, tales como imágenes de MRI tomadas 1 semana después del tratamiento, 1 mes después del tratamiento, 2 meses después del tratamiento, 3 meses después del tratamiento y/o 6 meses después del tratamiento. En ciertas realizaciones, el ATV se obtiene por reconstrucción del volumen a partir de una serie de imágenes de MRI posteriores al tratamiento de la próstata del paciente, típicamente una serie transversal, sobre una pluralidad de las cuales, típicamente sobre todas las cuales, se han delimitado los márgenes del área necrótica o área hipoperfundida. La delimitación del área necrótica o hipoperfundida sobre las imágenes seccionales se realiza típicamente por un radiólogo o cirujano, aunque en ciertas realizaciones, la discriminación del margen se realiza por software de reconocimiento de imágenes, que se revisa típicamente después de ello por un radiólogo o cirujano. La reconstrucción del volumen se realiza usando técnicas y algoritmos convencionales de procesamiento de imágenes digitales.

En realizaciones típicas, se aplicarán enfoques estadísticos convencionales a los datos correlacionados del LDI de tratamiento y resultados para determinar un umbral eficaz para el tratamiento que proporcione un grado deseado de confianza estadística. Por ejemplo, en el Ejemplo I, a continuación, se identifica un umbral del LDI eficaz para el tratamiento que tiene un valor P de $< 0,01$ con respecto a la predicción del volumen de necrosis en MRI 1 semana después del tratamiento como un porcentaje del PTV, y también que tiene un valor P de $< 0,01$ con respecto al porcentaje de biopsias negativas a los 6 meses después del tratamiento. Cualquier umbral del LDI eficaz para el tratamiento elegido puede proporcionar diferentes magnitudes de significancia estadística con respecto a diferentes resultados.

Como el umbral del LDI eficaz para el tratamiento puede diferir dependiendo de la elección del agente fotosensibilizante, su dosificación sistémica, y la longitud de onda de irradiación suministrada localmente a la próstata, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se obtiene de forma útil a partir de los datos históricos extraídos del uso clínico previo del mismo agente fotosensibilizante a usar en el paciente en cuestión. En algunas realizaciones, los datos históricos son del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica, a usarse en el paciente en cuestión. En algunas realizaciones, los datos históricos son del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica e irradiado con la misma longitud de onda a usarse en el paciente en cuestión. Además, como el umbral del LDI eficaz para el tratamiento puede diferir dependiendo de la densidad de luz light (*por ejemplo*, en julios/cm) suministrada a través de cada fibra, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se obtiene de forma útil de los datos históricos extraídos del uso clínico previo de la misma densidad de luz a usar en el paciente en cuestión.

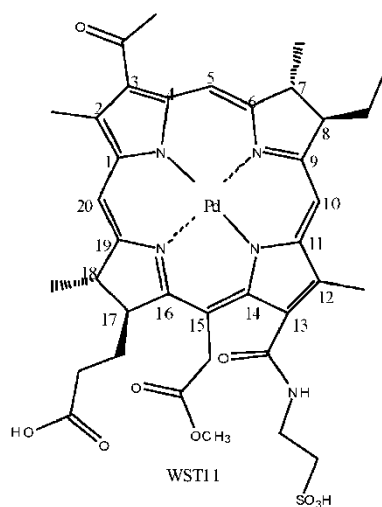
El umbral del LDI eficaz para el tratamiento determinado previamente no requiere un nuevo cálculo a partir de los datos históricos para cada paciente a tratar. En realizaciones típicas, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se tratará como una constante, típicamente introducida por el usuario, por algoritmos de planificación del tratamiento. Sin embargo, se contempla que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se volverá a calcular sobre una base periódica según quedan disponibles datos históricos adicionales, tales como los datos sobre pacientes adicionales, y/o datos de resultados adicionales sobre paciente incluidos en el cálculo previo. Además, en ciertas realizaciones, el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se calculará por separado para subpoblaciones definidas de pacientes históricos, y el umbral del LDI eficaz para el tratamiento usado para administrar el tratamiento a un paciente dado se elegirá basándose en la similitud del paciente con la subpoblación histórica.

Agentes fotosensibilizantes

La eficacia del parámetro LDI para predecir la eficacia del tratamiento se demostró usando el agente fotosensibilizante, paladio 3¹-oxo-15-metoxicarbonilmetil-rodobacteriocloro 13¹-(2-sulfoetil)amida (WST11; TOOKAD® Soluble™) como la sal de dipotasio.

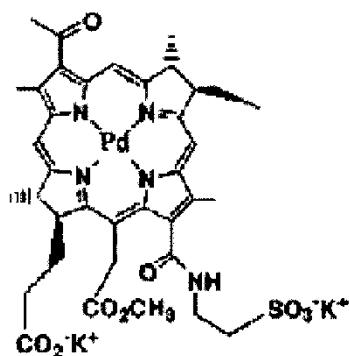
Por tanto, en una realización preferida de los métodos de este aspecto de la presente invención, el agente fotosensibilizante es paladio 3¹-oxo-15-metoxicarbonilmetil-rodobacteriocloro 13¹-(2-sulfoetil)amida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto WST11 en su forma no ionizada tiene la estructura dada a continuación, en la fórmula (Ia), en que los carbonos de tetrapirrol están numerados de acuerdo con la nomenclatura convencional de la IUPAC:

(Ia)



En diversas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables de WST11 incluyen de forma útil un contraión seleccionado de cationes de metales alcalino y alcalinotérreos monovalentes y divalentes, tales como uno o más de K^+ , Na^+ , Li^+ y Ca^{2+} . En una realización que actualmente es particularmente preferida, se usa la sal de dipotasio, que se muestra en la fórmula Ib:

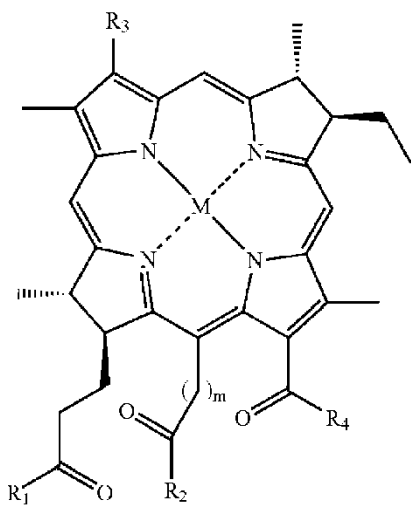
(Ib)



Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos. Véase el documento WO 2004/045492 y la publicación de solicitud preconcedida de Estados Unidos n.º US 2006/01422260 A1, cuyas descripciones se incorporan en este documento por referencia en sus totalidades.

En otras realizaciones, el agente fotosensibilizante es un compuesto de fórmula II:

(II)



donde

M representa 2H o un átomo de metal seleccionado de Pd, Pt, Co, Sn, Ni, Cu, Zn y Mn divalente, y Fe, Mn y Cr

trivalente;

R₁, R₂, y R₄ es cada uno independientemente Y-R₅;

Y es O, S o NR₅R₆;

5 R₃ se selecciona de -CH=CH₂, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-H, -CH=NR₇, -C(CH₃)=NR₇, -CH₂-OR₇, -CH₂-SR₇, -CH₂-NR₇R'₇, -CH(CH₃)-OR₇, -CH(CH₃)-SR₇, -CH(CH₃)-NR₇R'₇, -CH(CH₃)Hal, -CH₂-Hal, -CH₂-R₇, -CH=CR₇R'₇, -C(CH₃)=CR₇R'₇, -CH=CR₇Hal, -C(CH₃)=CR₇Hal, y -C≡CR₇;

R₅, R₆, R₇ y R'₇ es cada uno independientemente H o se selecciona del grupo que consiste en:

10 (a) hidrocarbilo C₁-C₂₅ que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, restos carbocíclicos o heterocíclicos, y/u opcionalmente sustituido por uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, OH, SH, CHO, NH₂, CONH₂, un grupo cargado negativamente y un grupo ácido que se convierte en un grupo cargado negativamente a pH fisiológico;

(b) un resto de un aminoácido, un péptido o de una proteína; y

15 (c) cuando Y es O o S, R₅ puede ser adicionalmente R₈⁺;

m es 0 o 1; y

R₈⁺ es H⁺ o un catión;

con la condición de que:

20 (i) al menos uno, preferiblemente dos, de R₅, R₆, R₇ y R'₇ es una cadena de hidrocarburo como se define en (a) anterior sustituida por un grupo cargado negativamente o por un grupo ácido que se convierte en un grupo cargado negativamente a pH fisiológico; o

(ii) al menos uno, preferiblemente dos, de R₁, R₂, y R₄ es OH, SH, O⁻R₈⁺ o S⁻R₈⁺; o

25 (iii) al menos uno de R₁, R₂, y R₄ es OH, SH, O⁻R₈⁺ o S⁻R₈⁺ y al menos uno de R₅, R₆, R₇ y R'₇ es una cadena de hidrocarburo sustituida por un grupo cargado negativamente o por un grupo ácido que se convierte en un grupo cargado negativamente a pH fisiológico; o

(iv) al menos uno de R₁, R₂, y R₄ es OH, SH, O⁻R₈⁺ o S⁻R₈⁺ y al menos uno de R₅, R₆, R₇ y R'₇ es un resto de un aminoácido, un péptido o de una proteína; o

30 (v) al menos uno de R₅, R₆, R₇ y R'₇ es una cadena de hidrocarburo sustituida por un grupo cargado negativamente o por un grupo ácido que se convierte en un grupo cargado negativamente a pH fisiológico y al menos uno de R₅, R₆, R₇ y R'₇ es un resto de un aminoácido, un péptido o de una proteína;

pero excluyendo los compuestos de fórmula I donde M es como se define, R₃ es -C(=O)CH₃, R₁ es OH o OR₈⁺ y R₂ es -OCH₃, y el compuesto de fórmula II donde M es 2H, R₃ es -C(=O)CH₃, R₁, R₂ y R₄ son OH, y m es 0 o 1.

35 En diversas realizaciones de agentes fotosensibilizantes de fórmula II, los grupos cargados negativamente se seleccionan del grupo que consiste en COO⁻, COS⁻, SO₃⁻ y/o PO₃²⁻. En diversas realizaciones, los grupos ácidos que se convierten en grupos cargados negativamente a pH fisiológico se seleccionan del grupo que consiste en COOH, COSH, SO₃H y/o PO₃H₂. En ciertas realizaciones, R₁ es Y-R₅; Y es O, S o NH; y R₅ es una cadena de hidrocarburo sustituida por grupos funcionales seleccionados de OH, SH, SO₃H, NH₂, CONH₂, COOH, COSH, PO₃H₂. En realizaciones seleccionadas, R₅ es el resto de un aminoácido, un péptido o una proteína. De forma útil, M es un átomo divalente de paladio.

En ciertas realizaciones de agentes fotosensibilizantes de fórmula II,

45 M representa 2H, Pd, Cu o Zn divalente o Mn trivalente;

R₁ es -O⁻R₈⁺, -NH-(CH₂)_n-SO₃⁻R₈⁺, -NH-(CH₂)_n-COO⁻R₈⁺; -NH-(CH₂)_n-PO₃²⁻(R₈⁺)₂; o Y-R₅ donde Y es O, S o NH y R₅ es el resto de un aminoácido, un péptido o una proteína;

R₂ es alcoxi C₁-C₆, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, más preferiblemente metoxi;

50 R₃ es -C(=O)-CH₃, -CH=N-(CH₂)_n-SO₃⁻R₈⁺; -CH=N-(CH₂)_n-COO⁻R₈⁺; -CH=N-(CH₂)_n-PO₃²⁻(R₈⁺)₂; -CH₂-NH-(CH₂)_n-SO₃⁻R₈⁺; -NH-(CH₂)_n-COO⁻R₈⁺; o -NH-(CH₂)_n-PO₃²⁻(R₈⁺)₂;

R₄ es -NH-(CH₂)_n-SO₃⁻R₈⁺; -NH-(CH₂)_n-COO⁻R₈⁺; -NH-(CH₂)_n-PO₃²⁻(R₈⁺)₂; R₈⁺ es un catión monovalente, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺, NH₄⁺, más preferiblemente K⁺; y m es 1, y n es un número entero de 1 a 10, preferiblemente 2 o 3,

En ciertas realizaciones de agentes fotosensibilizantes de fórmula II,

55 M es Pd divalente;

R₁ es -O⁻R₈⁺, -NH-(CH₂)_n-SO₃⁻R₈⁺, o Y-R₅ donde Y es O, S o NH y R₅ es el resto de un aminoácido, un péptido o una proteína;

R₂ es alcoxi C₁-C₆, preferiblemente metoxi;

R₃ es -C(=O)-CH₃, -CH= N-(CH₂)_n-SO₃⁻R₈⁺; o -CH₂-NH-(CH₂)_n-SO₃⁻R₈⁺;

60 R₄ es -NH-(CH₂)_n-SO₃⁻R₈⁺; -NH-(CH₂)_n-COO⁻R₈⁺; -NH-(CH₂)_n-PO₃²⁻(R₈⁺)₂; R₈⁺ es un catión monovalente, preferiblemente K⁺;

m es 1, y n es 2 o 3.

Los compuestos de fórmula II pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en el documento WO 2004/045492 y la publicación de solicitud preconcedida de Estados Unidos n.º US 2006/01422260 A1.

65

En realizaciones típicas, el agente fotosensibilizante se administra por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, el agente fotosensibilizante se administra por infusión intravenosa. En otras realizaciones, el agente fotosensibilizante se administra como un bolo intravenoso.

- 5 En ciertas realizaciones en que el agente fotosensibilizante es WST11, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el agente fotosensibilizante se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 2 - 6 mg/kg. En ciertas realizaciones, el WST11 o sal del mismo se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg, 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, incluso aproximadamente 6 mg/kg. En una serie de realizaciones, el agente fotosensibilizante es la sal de dipotasio de paladio 3¹-oxo-15-metoxicarbonilmetil-rodobacteriocloro 13¹-(2-sulfoetil)amida administrada por vía intravenosa a 4 mg/kg.

Longitud de onda de la luz

- 15 La longitud de onda de la luz suministrada será apropiada para el agente fotosensibilizante elegido y, en realizaciones típicas, se aproximará al máximo de absorción del agente.

En realizaciones en que el agente fotosensibilizante es WST11 o sal del mismo, la longitud de onda será típicamente entre aproximadamente 670 a aproximadamente 780 nm. En diversas realizaciones, la longitud de onda será de aproximadamente 750 nm, incluyendo de aproximadamente 753 nm.

En otro aspecto, se proporciona una mejora a los métodos de planificación de tratamiento fotodinámico. La mejora comprende establecer la longitud total de la fibra de iluminación a usarse para el tratamiento basándose en el volumen de tratamiento planificado (PTV) y un umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente. Como se entendería, la longitud de la fibra de iluminación se refiere a la longitud de la fibra óptica que se posiciona en el tejido de próstata y capaz de suministrar luz al tejido.

En realizaciones típicas, se calcula la longitud total de todas las fibras de iluminación como el producto de un umbral del LDI eficaz para el tratamiento determinado previamente x PTV, o transformación escalar del mismo. En realizaciones típicas, el umbral del LDI y el PTV se determinan como se describe anteriormente. En ciertas realizaciones, se proporciona la longitud total de todas las fibras de iluminación por una única fibra. Más típicamente, a la longitud total de todas las fibras de iluminación contribuye una pluralidad de fibras. En algunas realizaciones, todas las fibras son de longitud idéntica. En otras realizaciones, las fibras difieren en longitud.

La mejora puede usarse junto con métodos existentes de planificación de tratamiento que están diseñados para optimizar la colocación de las fibras ópticas para terapia fotodinámica de cáncer de próstata. En algunas realizaciones, por ejemplo, se usa la longitud total de todas las fibras de iluminación calculada como se describe anteriormente junto con los métodos de planificación de tratamiento basado en difusión de la luz, tales como los descrito en Davidson et al., "Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer," *Phys. Med. Biol.* 54:2293-2313 (2009). En otras realizaciones, se usa la longitud total de todas las fibras de iluminación calculada como se describe anteriormente junto con otros algoritmos de planificación de tratamiento.

Estableciendo la longitud total de la fibra de iluminación, la mejora reduce de forma útil la cantidad de variables a considerarse, reduciendo la complejidad informática, asegurando al mismo tiempo que la colocación optimizada de la fibra suministra una dosis de luz que está por encima del umbral terapéutico. Por tanto, la mejora puede incorporarse de forma útil en el software usado para planificar el tratamiento fotodinámico.

Por tanto, en otro aspecto, se proporciona un producto de programa informático, que comprende un medio que se puede usar en ordenador que tiene un código de programa legible en ordenador incorporado en el mismo, estando el código de programa legible en ordenador adaptado para ejecutarse por un ordenador para implementar un método para producir un plan de tratamiento específico de paciente para terapia fotodinámica de cáncer de próstata, comprendiendo el método una etapa de establecer la longitud total de la fibra de iluminación a usarse para el tratamiento basándose en el volumen de tratamiento planificado (PTV) y un umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente. En realizaciones típicas, el PTV y el umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente se calculan como se describe anteriormente, y la longitud total de la fibra de iluminación se calcula como el producto de un umbral del LDI eficaz para el tratamiento determinado previamente x PTV, o transformación escalar del mismo.

Se muestran ventajas y características adicionales en el siguiente ejemplo, que se presenta a modo de ilustración y no debe interpretarse como limitante del alcance de la presente invención.

4. Ejemplos

Ejemplo 1: El índice de densidad de luz predice la eficacia prematura del tratamiento fotodinámico focal dirigido al sistema vascular de cáncer de próstata

Materiales y métodos

5 Se preparó sal de dipotasio de paladio 3¹-oxo-15-metoxicarbonilmetil-rodobacteriocloro 13¹-(2-sulfoetil)amida como se describe en el documento WO 2004/045492 y el documento US 2006/0142260, cuyas descripciones se incorporan en este documento por referencia en sus totalidades.

10 Se reclutaron hombres con bajo riesgo de cáncer de próstata confinado en el órgano (Gleason 3 +3 en biopsia TRUS de 10 núcleos mínimos) en dos estudios consecutivos: PCM201 (un estudio de aumento de dosis) o PCM203 (un estudio de confirmación). El procedimiento de terapia fotodinámica dirigido al sistema vascular ("VTP"), realizado en anestesia general, implicaba la administración de TOOKAD® Soluble por vía intravenosa a 4 mg/kg, que después se activó por luz láser de baja energía suministrada de forma local a la próstata a través de un modelo transperineal de régimen de braquiterapia con una densidad de luz de 200 J/cm. El volumen de tratamiento planificado ("PTV", en ml) se determinó por la localización del tumor en la biopsia y por MRI, y varió en volumen de menos de un lóbulo hasta la próstata completa.

15 El índice de densidad de luz ("LDI") se calculó como $LDI = \sum(n)L/PTV$, donde $\sum(n)L$ es la longitud total de todas las fibras de iluminación (en cm) y PTV es el volumen de tratamiento planificado, en ml.

20 Se determinó el efecto de tratamiento prematuro como la proporción del PTV que mostraba ausencia de captación de gadolinio en MRI de 1 semana. Esto también se correlacionó con el resultado de la biopsia guiada por ultrasonidos transrectal (TRUS) de 6 meses (positiva o negativa para cualquier cáncer).

25 La correlación entre el LDI y el volumen de necrosis tisular en el día 7 y con la tasa de biopsias negativas en el mes 6 se evaluó en la búsqueda de un umbral.

Resultados

30 Se trataron 90 hombres con una dosis de TOOKAD® Soluble de 4 mg/kg y una dosis de luz de 200 J/cm en los dos estudios. De estos, 89 se podía analizar para LDI. Los resultados usando un umbral del LDI de 1 se presentan a continuación.

	Efecto de tratamiento en MRI de 1 semana como % de PTV (n lóbulos)		% de biopsias negativas (6 meses) (n lóbulos)	
	PCM201	PCM203	PCM201	PCM203
LDI < 1	59 (17)	60 (22)	31 (4/17)	N/A
LDI ≥ 1	95 (12)	94 (28)	83 (10/12)	N/A
P	< 0,01	< 0,01	< 0,01	-

(N/A - aún no disponible)

Conclusión

35 El LDI es un predictor fiable del efecto del tratamiento usando VTP con TOOKAD® Soluble, tanto en términos de efecto observado en MRI de 1 semana como en biopsia de 6 meses.

40 Aunque se han ilustrado y descrito diversas realizaciones específicas, se apreciará que pueden hacerse diversos cambios sin alejarse del alcance de la invención o invenciones.

REIVINDICACIONES

1. Un producto de programa informático que comprende un medio que se puede usar en ordenador que tiene un código de programa legible en ordenador incorporado en el mismo, estando el código de programa legible en ordenador adaptado para ejecutarse por un ordenador para implementar un método para producir un plan de tratamiento específico de paciente para terapia fotodinámica de cáncer de próstata, comprendiendo el método:
- 5 establecer la longitud total de las fibras de iluminación necesarias para una terapia eficaz basándose en el volumen de tratamiento planificado (PTV) y un umbral del índice de densidad de luz, LDI, eficaz para el tratamiento determinado previamente, en el que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de datos históricos del uso del mismo agente fotosensibilizante, y
- 10 en el que la longitud total de las fibras de iluminación se calcula como el producto de PTV y dicho umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente, o múltiplo escalar del mismo.
2. El producto de programa informático de la reivindicación 1, en el que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de datos históricos del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica.
3. El producto de programa informático de la reivindicación 2, en el que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de datos históricos del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica y la misma longitud de onda de luz suministrada.
- 20 4. El producto de programa informático de la reivindicación 3, en el que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de datos históricos del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica, misma longitud de onda de luz irradiante y misma densidad de luz.
- 25 5. Un método de asistencia, implementado por ordenador, para la planificación del tratamiento de un paciente por terapia fotodinámica, en que debe administrarse un agente fotosensibilizante predefinido al paciente, y después se somete a iluminación a una longitud de onda predeterminada a través de al menos una fibra de iluminación diseñada para introducirse sobre una longitud de inserción en el área de tratamiento, caracterizado porque incluye las siguientes etapas:
- 30 calcular el volumen de tratamiento planificado, PTV, del área de tratamiento;
- determinar un umbral del índice de densidad de luz, LDI, eficaz para el tratamiento, en el que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de datos históricos del uso del mismo agente fotosensibilizante; y después
- 35 establecer la longitud total de dicha al menos una fibra de iluminación a usarse para el tratamiento basándose en el volumen de tratamiento planificado, PTV, y dicho umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente, en el que la longitud total de la fibra de iluminación se calcula como el producto de PTV y dicho umbral del índice de densidad de luz eficaz para el tratamiento determinado previamente o múltiplo escalar del mismo.
- 40 6. El método de asistencia de la reivindicación 5, en el que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de datos históricos del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica.
- 45 7. El método de asistencia de la reivindicación 6, en el que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de datos históricos del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica y misma longitud de onda de luz suministrada.
- 50 8. El método de asistencia de la reivindicación 7, en el que el umbral del LDI eficaz para el tratamiento se determina previamente a partir de datos históricos del uso del mismo agente fotosensibilizante, administrado a la misma dosificación sistémica, misma longitud de onda de luz irradiante y misma densidad de luz.